UNIVERSITÉ SCIENTIFIQUE ET MÉDICALE
DE GRENOBLE
MÉDECINE & PHARMACIE

DOMAINE DE LA MERCI
LA TRONCHE

ANNÉE 1973

N° D'ORDRE : 89

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'ACTIVITE D'UNE SPIROLACTONE INJECTABLE SUR L'OEDEME CEREBRAL POST-OPERATOIRE EN MILIEU NEURO-CHIRURGICAL

THÈSE

présentée

à l'Université Scientifique et Médicale de GRENOBLE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

par

Monsieur Jean BOKOR
Ancien Externe des Hôpitaux
né le 8 Février 1941
à Troyes (10)

Soutenue publiquement le 20 Décembre 1973
devant la commission d'Examen

MM. J. DE ROUGEMONT — Président
M. BARGE
J. PERRET
P. STIEGLITZ

UNIVERSITÉ SCIENTIFIQUE ET MÉDICALE
DE GRENOBLE
MÉDECINE & PHARMACIE

DOMAINE DE LA MERCI
LA TRONCHE

ANNÉE 1973 N° D'ORDRE :

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'ACTIVITE D'UNE SPIROLACTONE INJECTABLE SUR L'OEDEME CEREBRAL POST-OPERATOIRE EN MILIEU NEURO-CHIRURGICAL

THÈSE

présentée

à l'Université Scientifique et Médicale de GRENOBLE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

par

Monsieur Jean BOKOR
Ancien Externe des Hôpitaux
né le 8 Février 1941
à Troyes (10)

Soutenue publiquement le 20 Décembre 1973
devant la commission d'Examen

MM. J. DE ROUGEMONT — Président
M. BARGE
J. PERRET
P. STIEGLITZ

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Je dédie ce travail

A MES GRANDS-PARENTS

In Memoriam

A MON PERE ET A MA MERE

Je leur dois tout. Qu'ils trouvent ici l'expression de ma profonde affection et de mon immense gratitude.

A MON EPOUSE

A MURIEL ET A HUGUES

AUX MIENS

A TOUS CEUX QUE J'AIME

Nous tenons à remercier particulièrement

Madame le Docteur D. IMBERT
et les Laboratoires CLIN-COMAR-BYLA, Département SEARLE

qui nous ont donné les moyens techniques de réaliser notre expérimentation.

Monsieur le Docteur A.L. BENABID

qui s'est intéressé à notre travail et l'a éclairé de ses conseils. Son intelligence et ses qualités humaines ont forcé notre admiration et notre sympathie.

Monsieur FELPIN

qui a mis gracieusement à notre disposition une calculatrice électronique.

Le Personnel Infirmier et Aide-soignant du service de Neuro-Chirurgie du C.H.R.G.

pour sa précieuse collaboration.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur J. de ROUGEMONT

Il nous a gardé au sein de son équipe
avec une bienveillance constante.
Il nous a permis de bénéficier de
l'immense richesse de son intelligence
et de l'étendue de ses connaissances.
Il a su, par ses qualités humaines et
professionnelles, nous faire partager
son enthousiasme pour une discipline
qu'il pratique avec tant de perfection.
Il nous a fait le grand honneur de bien
vouloir présider notre jury.
Qu'il nous soit permis de lui exprimer
notre respectueuse gratitude, notre
admiration et notre attachement.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur M. BARGE

Nous avons eu le plaisir de travailler avec lui.
Nous avons admiré l'étendue de son savoir, la clarté de son enseignement, et ses qualités de neuro-chirurgien.
Il nous a prodigué ses conseils avec constance.
Qu'il trouve ici l'expression de nos sincères remerciements.

Monsieur le Professeur J. PERRET

Il nous a impressionné par la richesse de ses connaissances et ses dons d'enseignement.
Il nous a toujours accueilli avec sympathie.
Nous l'en remercions bien vivement et lui témoignons de notre admiration.

Monsieur le Professeur P. STIEGLITZ

Nous avons toujours rencontré auprès de lui une compréhension bienveillante.
Nous avons apprécié l'étendue de ses connaissances et ses qualités d'organisateur.
Il nous fait l'honneur de bien vouloir nous juger.
Nous lui exprimons notre profonde gratitude.

I N T R O D U C T I O N

L'oedème cérébral, véritable constante de la pratique neuro-chirurgicale, et "hantise" du Neuro-chirurgien tant son étiologie est multiple et ses conséquences parfois dramatiques, regroupe en fait un ensemble de réalités anatomo-pathologiques, biologiques et métaboliques très variées ; c'est dire que les mécanismes qui le suscitent et l'entretiennent sont nombreux, complexes, intriqués, encore mal connus.

De très nombreux travaux lui ont été consacrés, permettant une approche de sa physiopathologie, et contribuant à l'établissement des bases de sa thérapeutique.

Depuis quelques années, certains auteurs insistent sur la fréquence de perturbations hydroioniques survenant au niveau des cellules gliales, qu'ils attribuent à un hyperaldostéronisme réactionnel, justifiant ainsi la présence de produits antagonistes de l'aldostérone au sein de l'arsenal thérapeutique anti-oedémateux.

Admettant cette hypothèse, nous avons voulu vérifier l'activité d'une spirolactone injectable sur l'oedème cérébral post-opératoire, dans le cadre de la pathologie tumorale de l'adulte, chez 14 malades formant un groupe homogène, au moyen d'un test thérapeutique simple, en suivant l'évolution de trois critères quantifiables :

- l'état de conscience
- la pression intracrânienne
- le rapport sodium/potassium dans les urines.

Après avoir exposé les modalités de notre expérimentation, nous présentons les résultats de nos 14 observations, en faisons une étude globale, puis une analyse statistique permettant de conclure d'une manière objective.

o
o o
o

CHAPITRE I

G E N E R A L I T E S S U R L ' O E D E M E C E R E B R A L

A - DEFINITION

L'oedème cérébral peut être considéré comme une accumulation liquidienne anormale au niveau du tissu cérébral, avec augmentation de volume de celui-ci.

B - ETIOLOGIE

L'oedème cérébral est fréquent ; réaction "aspécifique" du cerveau, son étiologie est multiple et il représente la complication d'un grand nombre d'affections encéphaliques ou même de certaines maladies générales :

* affections intracrâniennes : - traumatiques,
  - tumorales,
  - vasculaires,
  - infectieuses,
  - inflammatoires,
  - toxiques.

* affections périphériques, extracrâniennes :
  - hypertension artérielle,
  - oedème généralisé.

C - CLINIQUE

L'expression clinique de l'oedème cérébral est univoque, peu pathognomonique, traduite par des signes d'hypertension intracrânienne auquels nous ne nous attacherons pas.

Ceci explique la raison pour laquelle le terme d'"oedème cérébral" est souvent employé quand celui d'"hypertension intracrânienne" serait plus

convenable ; cette confusion fréquente des termes, qui heurte le neuropathologiste, a en pratique une importance relative puisque le traitement de l'un et l'autre état vise à réduire la pression intracrânienne.

La mesure de la pression intracrânienne apparaît enfin de compte le seul élément susceptible de se comporter à la fois comme un critère quantitatif objectif, comme un indice de gravité et d'évolutivité, et comme un guide en matière d'indications thérapeutiques.

D - APERÇUS ANATOMO-PATHOLOGIQUES, PHYSIO-PATHOLOGIQUES ET PATHOGENIQUES

Les données expérimentales et de clinique humaine récentes, ainsi que l'apport de la microscopie électronique, ont permis l'approche d'un certain nombre de mécanismes impliqués dans la génèse ou l'entretien de l'oedème cérébral ; cependant, de nombreux points restent obscurs et des controverses opposent encore bien des auteurs.

* Analysant un grand nombre de données expérimentales, BAKAY et LEE (1965) décrivent les caractéristiques des principaux types d'oedèmes cérébraux observables :

1) oedèmes traumatiques et inflammatoires

Ils sont obtenus par réfrigération, traumatismes locaux ou injections locales de substances irritantes.

Ces agressions entraînent des modifications de la barrière hémato-encéphalique caractérisées par des lésions vasculaires importantes.

Le liquide d'oedème possède les caractères d'un filtrat plasmatique, et l'inflation liquidienne semble intéresser tant la substance grise gliale (astrocytes) que la substance blanche où l'on observe un élargissement des espaces extracellulaires.

2) oedèmes par intoxications

Le type en est l'intoxication par le triéthyl-étain administré per os à l'animal.

Cet oedème est caractérisé par des modifications discrètes de la barrière hémato-encéphalique, devenue perméable aux liquides et aux petites molécules, car ne s'accompagnant pas de lésion vasculaire ; ainsi le liquide d'oedème se comporte-t-il comme un ultra-filtrat plasmatique, sans protéine sanguine.

Sa localisation semble intéresser électivement la substance blanche, réalisant des lésions de dissociation à l'intérieur des gaines de myéline. Il n'y a par ailleurs aucun élargissement des espaces extra-cellulaires.

Au terme de ces données expérimentales, KLATZO distingue deux grands types d'oedèmes cérébraux :

1) L'oedème "vasogénique"

dont l'étiologie recouvre les oedèmes traumatiques, inflammatoires et tumoraux, et qui est caractérisé par une atteinte de la paroi vasculaire cérébrale (endothélium capillaire), avec modification de la barrière hémato-encéphalique permettant le passage d'un véritable filtrat plasmatique, et qui se localise préférentiellement au niveau de la substance blanche.

2) L'oedème "cytotoxique"

rencontré dans l'intoxication par le triéthyl-étain et l'association anoxie-hypercapnie.

Dans ce type d'oedème, la lésion essentielle consiste en une turgescence cellulaire, sans modification de la barrière hémato-encéphalique notable, le liquide d'oedème ayant la structure d'un ultra-filtrat plasmatique et la localisation pouvant intéresser aussi bien la substance grise que la substance blanche.

* En ce qui concerne l'oedème cérébral humain, PHILIPPON et POIRIER (1968) montrent que si l'on peut attribuer certaines caractéristiques physiopathologiques aux différents types d'oedèmes selon leur étiologie traumatique, tumorale, toxique, métabolique, inflammatoire ou infectieuse, il convient en réalité de souligner la complexité des facteurs

responsables de leur formation, lesquels sont le plus souvent associés :

- facteurs vasculaires et circulatoires
- modifications de la barrière hémato-encéphalique
- modifications du métabolisme cellulaire
- anoxie avec acidose.

Pour FACON et SCHWARTZ (1964), la distinction entre turgescence cérébrale, lésion réversible intéressant le milieu interstitiel, et l'oedème vrai, lésion irréversible par atteinte de la cellule elle-même, apparaît dépassée, ces deux états devant être considérés comme deux phases successives d'un même phénomène.

Les études ultra-structurales récentes ont précisé que dans l'oedème cérébral, la composante intracellulaire apparaît essentielle, et intéresse électivement les cellules gliales avec épargne neuronale (GRUNER 1961).

Il s'agit donc d'un oedème cellulaire touchant les astrocytes et à un degré moindre les oligodendrocytes (LUSE et HARRIS 1961, REULEN 1965, BAETHMANN, FRIEDER 1970) ; dans la substance blanche, un gonflement des espaces interstitiels peut s'observer (HAGER 1964, BAETHMANN 1970, LEBEAU et FONCIN 1971).

* Les désordres affectant la distribution de l'eau et des électrolytes au niveau du système nerveux central apparaissent donc primordiaux dans l'oedème cérébral, et ont fait l'objet de très nombreux travaux, notamment en France (WERTHEIMER et DESCOTTES 1955, PETIT-DUTAILLIS, BERNARD WEIL, DAVID 1958, WERTHEIMER 1961, LAZORTHES et CAMPAN 1963).

Ces troubles hydro-ioniques sont complexes, mais avec les travaux de LINQUETTE, LAINE, FOSSATI et LEFEVRE (1964), il est possible de différencier les états d'hyponatrémie, conséquence de modifications hormonales par hypersécrétion d'hormone antidiurétique post-hypophysaire, et les états d'hypernatrémie qui peuvent être liés à une déshydratation par rééquilibration hydrique insuffisante, ou qui sont parfois "neurogènes" par insuffisance post-hypophysaire (BERNARD WEIL, DAVID) ; c'est dire l'importance de l'axe hypothalamo-hypophysaire dans la régulation hydro-électrolytique et dans la génèse de ses troubles.

* Quels que soient les mécanismes mis en jeu dans l'oedème cérébral, ils aboutissent à une altération des processus énergétiques cellulaires dont résulte une inhibition du transfert actif des cations, avec rétention intracérébrale du sodium et de l'eau, et déplétion potassique (REULEN et BRENDEL 1965).

Secondairement, une altération des lysosomes conduisant à la mort cellulaire peut survenir (LABORIT 1966).

* La notion d'hyperaldostéronisme post-agressif apparaît donc, déjà signalée en 1961 par FRIEDBERG et collaborateurs (hyperaldostéronisme post-opératoire transitoire). Cette réaction ne semble pas propre aux interventions neuro-chirurgicales, puisqu'en 1958 LLAURAXDO et DUDENIN avaient remarqué que dans les suites de la chirurgie digestive, le rapport urinaire Na/K s'abaissait invariablement pour revenir à un chiffre normal en l'espace de quelques jours.

Cette notion d'hyperaldostéronisme post-agressif a été reprise et confirmée par de nombreux travaux expérimentaux et cliniques récents (traumatologie crânienne, suites post-opératoires d'affections neuro-chirurgicales variées, évolution d'affections encéphaliques traitées médicalement), tant à l'étranger (BAETHMANN, WESEMAN et PIA 1967) qu'en France (MANSUY et RAVON, FOSSATI 1970).

Le problème qui consiste à savoir si l'accroissement de la sécrétion d'aldostérone est un facteur pathogénique additionnel ou une réaction nécessaire pour assurer la régulation d'un métabolisme hydro-électrolytique perturbé au niveau du tissu cérébral, n'est pas résolu (BEATHMANN 1970).

E - EFFETS DES TRAITEMENTS

Tous les auteurs s'accordent à reconnaître que depuis quelques années, la thérapeutique s'est enrichie de drogues très actives qui ont modifié de façon très importante l'évolution et le pronostic de l'oedème cérébral.

Nous n'envisagerons que le traitement symptomatique de l'oedème par procédés médicamenteux, laissant le traitement spécifique de l'étiologie, qui, lorsqu'il est possible, représente l'élément fondamental (exérèse d'une tumeur bénigne, évacuation d'un foyer de contusion traumatique, etc...) De même, il ne sera pas question des méthodes chirurgicales à visée symptomatique (crâniotomie décompressive, drainage ventriculaire, etc...).

1) Thérapeutiques osmotiques : les solutés hypertoniques

a- Mode d'action

L'eau se déplace librement au niveau des différents compartiments intracrâniens, et sera toujours attirée vers le côté hyperosmotique ; il en est de même pour le LCR.

L'injection par voie intraveineuse de solutions hypertoniques entraîne une élimination de l'eau à la fois du tissu cérébral et du LCR, d'où une chute de la pression intracrânienne par réduction volumétrique de son contenu.

Les substances les plus actives sont celles qui se maintiennent à un taux sanguin suffisant, donc non diffusibles et non métabolisées.

Cette action est rapide, et ne peut être fréquemment répétée du fait des importantes perturbations électrolytiques qu'elle entraîne.

b- Inconvénients

° Phénomène de rebond : il est parfois aussi, voire même plus important que la pression initiale, surtout avec les solutés rapidement métabolisés.

° Poussée d'hypertension artérielle par augmentation brutale de la masse circulante.

° Déshydratation importante, pouvant apparaître de façon particulièrement aiguë, surtout chez l'enfant et l'éthylique.

° Collapsus cérébral, moins bien supporté que la compression par le cerveau, et susceptible d'engendrer ou d'aggraver un saignement intracrânien.

c- Médicaments utilisés

° le Sérum glucosé hypertonique entraîne une déplétion brutale de la pression intracrânienne, mais son absorption rapide à action brève le rend dangereux pour la cellule nerveuse au métabolisme déjà perturbé. De plus, il engendre un phénomène de rebond précoce (au bout de deux heures environ).

° l'Urée est très active, atoxique pour la cellule nerveuse, pratiquement pas diffusible dans le tissu nerveux, non métabolisée. Elle a un effet précoce, mais donne lieu à un rebond en deux ou trois heures. Elle peut être répétée, mais son élimination est lente, comparée à celle du glucose.

Elle agit par hypertonie plasmatique et entraîne une augmentation importante de la diurèse.

C'est l'une des substances les plus utilisées du fait de sa grande efficacité, mais son administration répétitive exige la surveillance de la fonction rénale et du bilan hydro-électrolytique.

° le Mannitol est atoxique, non métabolisé et son mode d'action est comparable à celui de l'urée.

La chute de la pression intracrânienne qu'il détermine est moins rapide et moins importante que celle de l'urée, mais aussi plus prolongée (cinq à huit heures), sans phénomène de rebond.

Il est contre-indiqué en cas d'insuffisance cardiaque ou rénale, et peut donner des accidents de déshydratation aiguë.

° l'association Urée-Mannitol réalise une solution à action plus rapide que l'urée, et où l'effet rebond est diminué.

Du fait des dangers de ces drogues à action rapide (Urée, Urée-Mannitol), leur emploi doit être réservé au traitement de l'oedème cérébral à évolution aiguë.

° le Glycérol, il agit moins rapidement que l'urée et le mannitol, mais son action dure plus longtemps. Il peut être administré de façon répétitive pendant de longues périodes sans inconvénient majeur. Il n'y a pas de phénomène de rebond. Son administration par voie digestive (per os ou par sonde gastrique) le fait vivre de la contre-indication des autres

agents osmotiques, et ce d'autant plus qu'il n'entraîne aucune augmentation de la diurèse, son action persistant chez l'animal néphrectomisé.

° signalons d'autres médicaments tels le Sorbitol ou le Fructose, employés isolément ou en association, mais dont l'utilisation en est encore le plus souvent au stade expérimental.

2) Les corticoïdes

Leur action fut mise en évidence cliniquement, dans différents types d'oedème cérébral, qu'il soit post-traumatique, tumoral, secondaire à un accident vasculaire cérébral, ou post-opératoire.

L'action est très différente de celle des médications osmotiques : elle est beaucoup plus lente, ne débutant pas avant la 24ème heure, et variable avec le type de corticoïde utilisé : plus marquée avec l'hydrocortisone qu'avec l'ACTH extractive ou synthétique, ou qu'avec la cortisone ; elle est très nette avec les dérivés récents (Dexaméthasone).

Le traitement doit être poursuivi jusqu'à cessation des signes cliniques.

Les contre-indications en sont celles de la corticothérapie en général, mais il est à noter que le grand risque demeure l'ulcération digestive, l'infection post-opératoire n'étant sensiblement augmentée que dans les traitements au long cours.

Le mécanisme d'action est encore discuté : il ne s'agit certainement pas d'une déshydratation cérébrale, mais peut-être du maintien d'un équilibre neuro-endocrinien (hypersécrétion d'hormone antidiurétique avec hyposécrétion d'ACTH), ou d'un contrôle de la distribution électrolytique au niveau du tissu cérébral.

L'oedème cérébral à évolution subaiguë, représente leur indication idéale, car en plus de leur action anti-oedémateuse, leur effet protecteur sur la barrière hémato-encéphalique et leur action anti-inflammatoire sont autant d'éléments intéressants.

3) L'hypothermie

Elle entraîne une diminution de la pression intracrânienne et une réduction de volume cérébral proportionnelles à la température obtenue : de 37 à 25°, la chute de la pression du LCR est d'environ 30 % et la diminution du volume cérébral d'environ 5 % (d'après PHILIPPON et GUYOT). Il n'y a pas de phénomène de rebond, l'action est prolongée ; et en même temps protectrice en cas de traumatisme ou d'intervention cérébrale majeure. La combinaison avec l'urée entraîne une prolongation de l'effet de celle-ci pouvant atteindre six heures. Il s'agit cependant d'une méthode d'application pratique difficile, dont l'efficacité est encore diversement appréciée.

4) L'acétazolamide

Bien que n'ayant aucune action anti-oedémateuse, il prolonge l'effet de l'urée et du mannitol par diminution de la production du liquide céphalo-rachidien, et aussi vraisemblablement par augmentation de la fuite hydrique cérébrale.

De plus, provoquant un abaissement de l'acide carbonique dissocié après une élévation initiale, il est indiqué chez les malades présentant une hypercapnie.

5) Les diurétiques

Ils provoquent une augmentation de la diurèse et de la natrurie, et sont destinés à réduire une éventuelle surcharge hydrosodée extracellulaire. Leur emploi est donc fondé sur une conception "extracellulaire" de l'oedème cérébral, et leur indication majeure en est l'oedème cérébro-méningé des hypertendus.

Parmi les diurétiques, la Spirolactone trouve une place originale car elle agit par antagonisme avec l'aldostérone ; pour de nombreux auteurs, elle est donc indiquée dans tous les cas où il existe un oedème cérébral avec hyperaldostéronisme associé. Son mode d'action est décrit dans le chapitre II, B.

° ° °

CHAPITRE II

E X P E R I M E N T A T I O N - M E T H O D E

A - PRINCIPE DE L'EXPERIMENTATION

Nous avons mis au point un test thérapeutique simple, permettant d'évaluer l'activité d'une spirolactone injectable, l'aldadiène potassique, sur un groupe de 14 malades divisé en deux lots égaux (malades traités et malades témoins), en surveillant, dans les mêmes conditions chez l'ensemble des sujets, l'évolution quotidienne de trois données biologiques intéressantes :

- l'état de conscience
- la pression intracrânienne
- le rapport urinaire Na/K

Par ailleurs, et afin que ce test thérapeutique présentât toutes les garanties d'honnêteté requises dans ce genre d'expérimentation, nous avons procédé en "double-aveugle", opérant pour notre part au sein d'un groupe homogène de malades préalablement sélectionnés et soumis à l'administration d'une drogue dont la nature exacte nous était inconnue (spirolactone ou placebo), et laissant dans l'ignorance des résultats obtenus le laboratoire qui nous avait fourni les différents lots de médicaments (1 lot de produit à tester pour chaque malade, soit 14 lots dont 7 de spirolactone et 7 de placebo).

Nous avons pu ainsi établir le protocole suivant :

* chaque malade opéré se voit administrer quotidiennement le produit de nature inconnue, dans des conditions identiques (posologie, horaire et mode d'administration) pendant une durée de 6 jours, depuis le jour de l'intervention (J o) jusqu'au 5ème jour post-opératoire (J + 5).

* parallèlement, surveillance journalière de l'évolution de ce malade, par l'intermédiaire de trois données (conscience

pression intracrânienne et rapport Na/K urinaire), dont la valeur est estimée sous forme numérique, depuis la veille de l'intervention (J -1), jusqu'au 7ème jour post-opératoire (J +7), ce qui permet à la fois, de fixer l'état pré-opératoire du malade (J -1), de suivre son évolution post-opératoire sous traitement supposé (J o à J +5), et même d'observer l'évolution post-thérapeutique (J +6 et J +7).

B - PRESENTATION DU PRODUIT A TESTER

La molécule qu'il nous a été donné de tester est le Canrénoate de Potassium, ou 8109 CB, de la famille des spirolactones, dérivé soluble et injectable, mis au point par les travaux conjoints des Laboratoires SEARLE et du Centre de Recherche CLIN-COMAR-BYLA, et commercialisé sous le nom de SOLUDACTONE.

1) Chimie

Il s'agit d'un produit soluble, répondant à la dénomination chimique suivante : Potassium (hydroxy-17 β oxo-3 androstadiène-4,6 yl-17α) -3 propionate (figure 1).

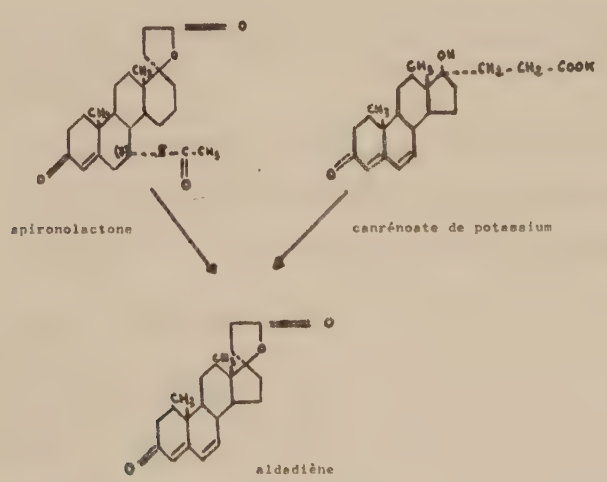


Fig. 1 : STRUCTURE CHIMIQUE DE LA SPIROLACTONE A TESTER

Cette molécule est soluble dans l'eau à pH 9,3. Si le pH s'abaisse au-dessous de cette valeur (cas du plasma), le composé libère un ion K^+ et devient l'Aldadiène.

Le Canrénoate diffère d'une autre spirolactone, la spironolactone, par suppression d'un groupement thioacétyl en C_7, et par ouverture du cycle lactone en C_{17}.

Le métabolisme primaire des deux composés aboutit à la formation d'un métabolite plasmatique : l'Aldadiène.

2) Pharmacologie

Le Canrénoate de Potassium possède les propriétés d'antagonisme périphérique envers les minéralo-corticoïdes, et son action s'exerce à deux niveaux :

a- Action sur la membrane cellulaire

Des travaux expérimentaux chez l'animal ont montré que le produit possède une action périphérique directe sur le sodium et le potassium cellulaires, entraînant une augmentation du potassium et une baisse concomitante du sodium intracellulaire.

Ces données ont été confirmées en clinique humaine.

b- Action sur le néphron

L'impact du produit se situe au niveau du tubule distal et y induit les phénomènes suivants :

- inhibition de la réabsorption du sodium et de l'eau.
- diminution de l'élimination du potassium et d'ions H^+, les cations s'échangeant avec le sodium.

Ces modifications entraînent :

1- Une augmentation précoce de la diurèse hydrique et sodée dès la 2ème ou la 3ème heure, qui atteint son maximun en 48 heures.

Cet effet diurétique tend à s'effacer 4 heures après une injection isolée, à laquelle fait suite une légère réaction d'"antidiurèse".

Cette constatation implique la nécessité de 2 à 3 injections, espacées dans la journée, pour obtenir une action cumulative étalée dans le temps.

A l'opposé, l'élimination urinaire des électrolytes tend à s'étaler davantage.

2- Une diminution de l'excrétion du potassium, très nette par rapport à l'accroissement de la diurèse aqueuse, avec retour précoce à la normale du rapport Na/K.

3- Une élévation de la kaliémie qui tend à se normaliser en quelques jours, mais dépassant exceptionnellement 5 à 6 mEq/l.

4- Une bonne complémentarité vis à vis de tous les autres diurétiques.

3) Clinique

L'hyperaldostéronisme est responsable :

* d'une rétention sodée,
* d'une fuite potassique se manifestant par une hypokaliémie et une hypokalicytie responsables, entre autres, d'hyperexcitabilité myocardique et d'atonie intestinale post-opératoire.

Importance et intérêt de la détermination du rapport Na/K urinaire

* A la difficulté technique du dosage de l'aldostérone plasmatique (0,7 à 0,08 γ %) et de son élimination urinaire en aldostérone libre et tétrahydroaldostérone, s'oppose la relative facilité et le grand intérêt du dosage du sodium et du potassium urinaires, ainsi que du calcul de leur rapport.
* En effet, ce rapport, chez tout malade (cirrhose hépatique) et tout opéré (chirurgie abdominale, neuro-chirurgie), est modifié en cas d'augmentation de la sécrétion d'aldostérone.
* La diminution du rapport Na/K est un témoin fidèle du degré d'hyperaldostéronisme : normalement égal à environ 2,5, il s'abaisse et peut tomber au-dessous de 1 en cas d'hyperaldostéronisme secondaire (cirrhose) ou post-opératoire.

Par conséquent, un rapport inférieur à 1 indique un hyperaldostéronisme de façon très probable.

Il semble d'ailleurs exister une bonne corrélation entre la diminution de ce rapport et l'augmentation du taux d'aldostérone urinaire.

4) Indications

a- En chirurgie

- oedème cérébral et Neuro-chirurgie (WERTHEIMER, WEIL, LAZORTHES, CAMPAN, WESEMAN, FRIEDBERG, MANSUY, MEYER).
- parésie et iléus paralytique post-opératoire (MOTIN et ROCHET).
- chirurgie cardio-vasculaire.
- réanimation (LARCAN)

b- En médecine

- insuffisance cardiaque globale (PETITIER, HUA, WEILLER, FAIVRE).
- insuffisance respiratoire avec décompensation cardiaque.
- cirrhose du foie (BAYLE, TADEI).

c- Indications particulières (LARCAN)

- encéphalopathie porto-cave.
- coma par antidépresseurs.

5) Contre-indications

- insuffisance rénale aiguë ou chronique.
- hyperkaliémie.

6) Surveillance

- bonne tolérance.
- effets secondaires rares (nausées, douleurs abdominales).
- éléments de surveillance :
    - ° dosage du sodium et du potassium urinaires.

° ionogramme sanguin :

* la Natrémie peut s'abaisser parfois jusqu'à 130 mEq/l. Un chiffre inférieur à 126 mEq/l impose l'arrêt du traitement.
* la Kaliémie se relève en quelques jours, dépassant exceptionnellement 6 mEq/l.
* la Réserve alcaline tend à diminuer.

° la courbe de poids.

7) Posologie

- une dose seuil est nécessaire pour que le produit soit actif.
- la dose quotidienne habituelle est comprise entre 400 et 600 mg par voie intraveineuse, répartie en 2 à 3 injections au cours des 24 heures.
  Certaines indications (Réanimation, Chirurgie) réclament des doses plus élevées (800 mg, 1 g voire plus par 24 heures).
- la durée du traitement est variable en fonction de l'indication et des éléments de surveillance.
- mode d'administration : voie intramusculaire, ou mieux voie intraveineuse, directe ou en perfusion.

8) Présentation

En boîtes unitaires, chacune d'elle contenant une ampoule lyophilisée ponctionnable, dosée à 100 mg, avec une ampoule de solvant.

C - CHOIX DES MALADES

Le but de notre expérimentation étant d'évaluer l'activité d'un produit sur un groupe homogène, nous avons été amenés à sélectionner nos malades de manière à ce qu'ils présentent des caractéristiques très voisines, tant sur le plan de l'affection causale que sur celui du terrain.

1) Choix de l'affection causale

Nous avons en effet cru bon d'éliminer le tout venant dans le cadre de l'affection causale, nous évitant ainsi d'avoir à juger de l'efficacité d'un produit sur des malades présentant une pathologie aussi diverse que traumatismes crâniens, accidents vasculaires cérébraux, néoformations intracrâniennes, etc... Toutes ces affections se présentant le plus souvent avec une inégale gravité, et entraînant des répercussions sur la vie neuro-végétative variables, ainsi que des sanctions thérapeutiques, opératoires ou non, fort différentes. Aussi, avons-nous préféré sélectionner nos sujets afin de ne nous occuper que du problème de l'oedème cérébral post-opératoire. Dans ce cadre, nous avons en outre limité notre étude à celle de l'évolution de sujets adultes opérés d'une néoformation lobaire sus-tentorielle, excluant ainsi :

- toute la pathologie non tumorale.
- les tumeurs de la fosse cérébrale postérieure, et les tumeurs ventriculaires ou juxta-ventriculaires, lesquelles engendrent trop vite un blocage mécanique des voies d'écoulement du LCR, réalisant une hypertension intracrânienne par hydrocéphalie et non par oedème.
- les tumeurs sus-tentorielles de l'enfant, trop rares.
- les tumeurs de la ligne médiane, en particulier celles de la région hypophysaire, où d'éventuelles perturbations neuro-endocriniennes post-opératoires, inhérentes à la localisation même du processus pathologique, sont susceptibles de modifier les constantes hydro-électrolytiques des malades.

De plus, nous avons exigé que l'acte opératoire consiste en l'ablation d'une masse tumorale notable, comportant ainsi à la fois une exérèse totale ou partielle du tissu pathologique, et la création d'un "lit tumoral" favorable à l'éclosion d'une réaction oedémateuse post-opératoire.

Ceci nous a conduit à renoncer à un certain nombre de malades n'ayant subi qu'une intervention exploratrice ou purement biopsique.

Deux autres conditions techniques ont été exigées dans le cadre de notre expérimentation : d'une part la réapplication du volet de craniotomie, et son maintien au moins jusqu'au 7ème jour post-opératoire, d'autre part la prohibition de tout drainage ventriculaire ou lombaire post-opératoire ; ceci afin d'éliminer autant de facteurs capables de modifier notablement la valeur de la pression intracrânienne.

2) Choix du terrain

Nous avons éliminé les malades présentant des affections cardio-vasculaires, respiratoires, endocriniennes ou métaboliques sévères, nécessitant une réanimation post-opératoire très spécifique susceptible elle-aussi de modifier la valeur des données recueillies, ou d'entraver le déroulement du test thérapeutique ; citons en exergue l'élimination de toute insuffisance rénale patente ou de toute hyperkaliémie isolée ou non ; ces affections, outre les risques per et post-opératoires qu'elles entraînent, représentent une contre-indication majeure en raison du mode d'action de la thérapeutique testée.

Dans notre choix, nous n'avons pas pris en considération la notion de sexe, dont le rôle nous est apparu négligeable en l'occurrence, ni celle d'âge (étant admis qu'il s'agit de l'adulte), ce qui aurait pu par trop limiter le nombre de malades susceptibles d'entrer dans le cadre de notre expérimentation.

Nous regrettons cependant de n'avoir pas pu disposer d'un échantillonnage de malades pris dans la même tranche d'âge.

D - ADMINISTRATION DES DROGUES ET TRAITEMENTS ASSOCIES

Dans un souci d'homogénéité, nous avons tenté de traiter nos malades dans les conditions les plus semblables, que ce soit sur le plan de l'application du test thérapeutique, ou sur celui des techniques utilisées lors de la réanimation post-opératoire.

1) Administration du produit à tester

Les modalités d'administration ont été rigoureuses et semblables chez tous nos malades, le produit à tester (qu'il soit la spirolactone ou le placebo) se présentant toujours sous forme de flacons ponctionnables d'aspect identique : injection intraveineuse lente de 200 mg du produit, à répéter toutes les 8 heures, soit 600 mg par 24 heures, depuis le jour de l'intervention (J o) jusqu'au 5ème jour post-opératoire inclus (J +5).

2) Médications systématiquement associées

a- Corticothérapie

Il s'agit là d'une thérapeutique anti-oedémateuse couramment utilisée dans le service de Neuro-chirurgie de LA TRONCHE, à laquelle nous n'avons pas voulu renoncer.

- soit sous forme de Dexamethasone, administrée par voie intraveineuse directe, à la dose de 4 mg toutes les 8 heures (12mg/24 heures).
- soit sous forme de Synacthène, administré par voie intramusculaire profonde, à la dose de 0,25 mg toutes les 8 heures (0,75 mg/24 heures).

Il n'a pas toujours été possible de calquer exactement la durée de la corticothérapie sur celle du traitement testé, de J o à J +5, comme nous l'aurions désiré initialement, des impératifs cliniques sérieux nous ayant parfois amené à commencer les corticoïdes plusieurs jours avant l'intervention, et à les poursuivre dans d'autres cas au-delà du 5ème jour post-opératoire.

b- Traitement barbiturique

Dans tous les cas, sous forme de Phénobarbital, administré par voie intramusculaire ou per os, à la dose de 0,10 g/jour.

3) Thérapeutiques facultatives

a- Antibiothérapie

Dans l'immense majorité des cas, nous n'avons pas associé une antibiothérapie systématique de couverture, devant l'absence théorique de corticothérapie au long cours ; si, il a été parfois nécessaire de traiter un début d'infection de l'arbre respiratoire, les antibiotiques utilisés ont toujours été choisis parmi ceux qui sont peu toxiques pour le rein, type ampicilline.

b- Réanimation hydro-électrolytique

Nous projetions initialement de maintenir nos malades sous perfusion, durant les trois premiers jours post-opératoires, sur la base de 2000 cc de sérum glucosé isotonique, avec apport de 3 g de chlorure de potassium, sans apport de chlorure de sodium. Ceci s'est avéré impossible, compte tenu de l'évolution post-opératoire très précocement satisfaisante d'un certain nombre de malades, lesquels ont pu rapidement se réalimenter et s'hydrater par voie orale, entraînant de ce fait l'arrêt précoce des perfusions, et rendant aléatoire un bilan exact des mouvements de l'eau et des électrolytes.

4) Nous avons enfin contre-indiqué l'emploi d'un certain nombre de moyens biochimiques ou physiques susceptibles de fausser les résultats des données recueillies :

- solutés hypertoniques
- diurétiques
- hyper ou hypotenseurs
- drogues neurolytiques
- ventilation assistée ou intubation prolongée au-delà des six premières heures post-opératoires

Tous les malades dont l'état a justifié le recours à l'une ou plusieurs de ces méthodes ont été éliminés de notre expérimentation.

E - ACQUISITION DES DONNEES

Nous avons choisi de surveiller l'évolution post-opératoire de nos malades, sous l'angle de trois critères différents : état de conscience,

valeur de la pression intracrânienne et valeur du rapport Na/K urinaire, ceci depuis la veille de l'intervention jusqu'au 7ème jour post-opératoire inclus.

1) Appréciation de l'état de conscience

Nous avons utilisé la cotation de JOUVET qui permet d'effectuer une classification des troubles de la conscience basée sur les relations du malade avec le monde extérieur, en fonction des notions de perceptivité, de réactivité aspécifique, de réactivité douloureuse et de réactivité végétative (P.R.D.V.).

Elle présente l'intérêt :

- d'étudier l'atteinte de circuits neuroniques distincts
- de décrire certains groupements symptomatiques caractéristiques.
- d'apprécier quantitativement l'étude de chaque circuit et d'avoir une vue plus exacte de l'intensité d'un éventuel coma.
- de juger enfin, par examen quotidien, de l'évolution satisfaisante, défavorable ou stationnaire, et ce, de façon objective.

Elle ne représente cependant qu'une étape de l'examen d'un sujet présentant des troubles de la conscience, et ne saurait comme telle se passer de l'étude des manifestations neurologiques et végétatives associées, ainsi que d'un bilan humoral.

Dans le cadre de notre expérimentation, nous nous sommes basés sur l'étude de la Perceptivité (P), qui est une réponse de mécanismes nerveux acquis au cours de l'apprentissage à des stimuli complexes ; elle représente un processus de mémorisation nécessitant une intégration corticale, et qui s'explore par des tests simples, dans l'ordre :

- réponse à un ordre écrit,
- situation dans l'espace et le temps (jour, mois, année)
- calcul mental simple,

- énumération d'objets appartenant à une même série (6 noms de fleurs),
- exécution d'un ordre verbal simple (fermez les yeux, tirez la langue),
- recherche du clignement à la menace, au besoin après renforcement par le réflexe naso-palpébral.

Ceci nous permet d'obtenir une appréciation quantitative du niveau de conscience et de sa destructuration éventuelle, avec, dans un ordre décroissant :

- P_1 : sujet neurophysiologiquement normal.
- P_2 : l'ancienne "obnubilation", avec désorientation temporo-spatiale, et incapacité d'exécuter un ordre écrit.
- P_3 : la "torpeur" des classiques, avec uniquement réponse aux ordres verbaux simples, exécutés avec lenteur et retard.
- P_4 : le "dernier adieu du cortex", seul persistant un clignement à la menace.
- P_5 : absence de toute perceptivité.

Nous avons pu ainsi déterminer objectivement et quotidiennement l'état de conscience de nos malades, à l'aide d'une donnée numérique variant de 1 à 5 (P_1 à P_5), toute valeur supérieure à 3 correspondant à un état comateux.

Notons enfin qu'il existe souvent des "états frontières", par exemple possibilité d'exécuter un ordre écrit, mais désorientation temporo-spatiale, ou bien réponse aux ordres simples mais seulement à certains ordres complexes, ce qui nous a amené à traduire cette différence dans la hiérarchie des performances obtenues par des valeurs intermédiaires : P_{1-2} soit 1,5, et P_{2-3} soit 2,5 , pour les deux exemples choisis.

2) Appréciation de la valeur de la pression intracrânienne (PIC)

La surveillance de cette donnée nous est apparue comme étant fondamentale dans le cadre de notre expérimentation, car seule, en effet,

la mesure de ce paramètre est souhaitable pour appréhender correctement la notion d'hypertension intracrânienne.

Dans ce but, nous avons utilisé un capteur de pression extra-dural, conçu et mis au point par de ROUGEMONT et collaborateurs, qui en ont décrit le principe, les avantages et la fiabilité.

a- Principe de la méthode

Cette méthode fait appel à l'électromanométrie classique, instrument de fiabilité satisfaisante. Son originalité tient au type de capteur, utilisé en situation extra-durale, ce qui rend son emploi aisé et le risque infectieux moins préoccupant.

Le schéma suivant (figure 2) démontre le principe et le montage du capteur : création d'une chambre manométrique au contact de la dure-mère, grace à l'introduction d'un bouchon de caoutchouc de 14 millimètres de diamètre, dans un orifice de trépanation, le plus souvent frontal, pratiqué à l'aide d'une fraise de même diamètre. La face interne du capteur, étant concave, limite de ce fait avec la dure-mère un volume extra-dural relié à l'électromanomètre par un cathéter de plastique traversant le fond du bouchon. Ce volume extra-dural, rempli de sérum salé isotonique, réalise une véritable capsule de MAREY dont la dure-mère est la membrane. La pression à laquelle se trouve le sérum dans la chambre extra-durale s'équilibre avec la pression intra-durale, ces deux pressions étant dès lors égales ou très proches.

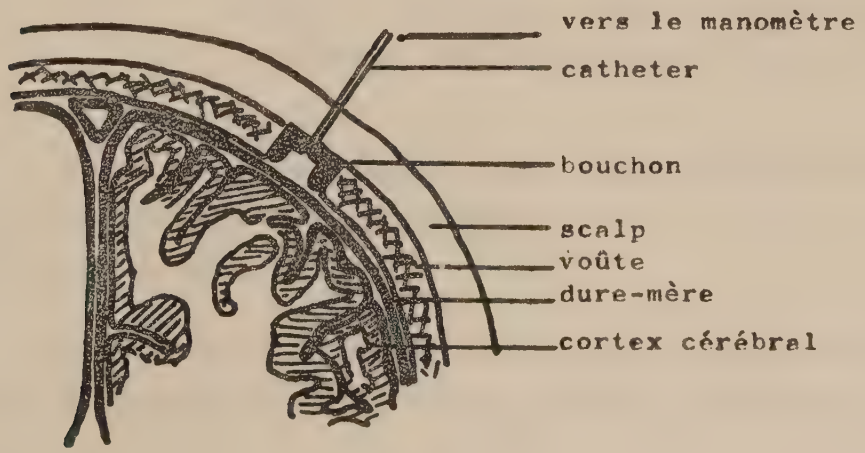
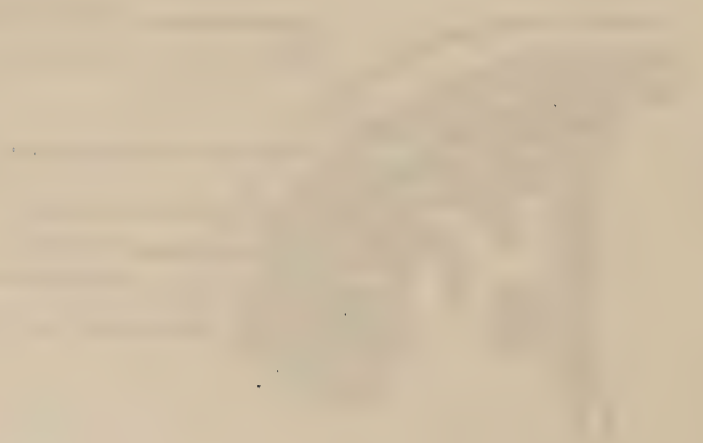


Fig. 2 : SCHEMA DU CAPTEUR EXTRA-DURAL



b- Fiabilité de la méthode

Des expériences, tant in vitro que chez l'animal, de même que l'application en pathologie humaine, ont permis à de ROUGEMONT et collaborateurs de prouver la fiabilité de cette méthode qui utilise la dure-mère en tant que membrane susceptible de transmettre les pressions intra-durales. La pression recueillie est assimilable à celle qui règne dans les espaces sous-arachnoïdiens, elle-même correspondant sensiblement à la pression intraventriculaire, voire parfois à la pression intraparenchymateuse. Nous pouvons donc poser que la pression recueillie correspond à la pression régnant dans le liquide céphalo-rachidien.

c- Les avantages de cette méthode sont d'ordre pratique.

- Facilité d'implantation, sous réserve de trois précautions à prendre en cours d'installation (respect des propriétés élastiques naturelles de la dure-mère, respect de l'hémostase, et nécessité d'une étanchéité absolue du système).
- Absence de toute agression des méninges et des structures parenchymateuses sous-jacentes.
- Risque infectieux infiniment moins redoutable, en raison de la topographie extra-durale du système, la dure-mère formant une barrière contre l'infection, et permettant ainsi de pratiquer des mesures sur de longues périodes, sans risques excessifs.
- Les auteurs ont enfin démontré qu'il s'agit d'une méthode valable pour reconnaître l'oedème cérébral, en sonder la gravité, et en contrôler le traitement.

Chacun de nos 14 malades a donc subi l'implantation pré-opératoire d'un capteur extra-dural, sous anesthésie locale, en règle de 24 à 48 heures avant l'intervention.

Des mesures quotidiennes de la pression intracrânienne ont été effectuées, traduites en millimètres de mercure (normalement 8 à 15 mm Hg).

Cette molécule est soluble dans l'eau à pH 9,3. Si le pH s'abaisse au-dessous de cette valeur (cas du plasma), le composé libère un ion K^+ et devient l'Aldadiène.

Le Canrénoate diffère d'une autre spirolactone, la spironolactone, par suppression d'un groupement thioacétyl en C_7, et par ouverture du cycle lactone en C_{17}.

Le métabolisme primaire des deux composés aboutit à la formation d'un métabolite plasmatique : l'Aldadiène.

2) Pharmacologie

Le Canrénoate de Potassium possède les propriétés d'antagonisme périphérique envers les minéralo-corticoïdes, et son action s'exerce à deux niveaux :

a- Action sur la membrane cellulaire

Des travaux expérimentaux chez l'animal ont montré que le produit possède une action périphérique directe sur le sodium et le potassium cellulaires, entraînant une augmentation du potassium et une baisse concomitante du sodium intracellulaire.

Ces données ont été confirmées en clinique humaine.

b- Action sur le néphron

L'impact du produit se situe au niveau du tubule distal et y induit les phénomènes suivants :

- inhibition de la réabsorption du sodium et de l'eau.
- diminution de l'élimination du potassium et d'ions H^+, les cations s'échangeant avec le sodium.

Ces modifications entraînent :

1- Une augmentation précoce de la diurèse hydrique et sodée dès la 2ème ou la 3ème heure, qui atteint son maximun en 48 heures.

Cet effet diurétique tend à s'effacer 4 heures après une injection isolée, à laquelle fait suite une légère réaction d'"antidiurèse".

Cette constatation implique la nécessité de 2 à 3 injections, espacées dans la journée, pour obtenir une action cumulative étalée dans le temps.

A l'opposé, l'élimination urinaire des électrolytes tend à s'étaler davantage.

2- Une diminution de l'excrétion du potassium, très nette par rapport à l'accroissement de la diurèse aqueuse, avec retour précoce à la normale du rapport Na/K.

3- Une élévation de la kaliémie qui tend à se normaliser en quelques jours, mais dépassant exceptionnellement 5 à 6 mEq/l.

4- Une bonne complémentarité vis à vis de tous les autres diurétiques.

3) Clinique

L'hyperaldostéronisme est responsable :

* d'une rétention sodée,
* d'une fuite potassique se manifestant par une hypokaliémie et une hypokalicytie responsables, entre autres, d'hyperexcitabilité myocardique et d'atonie intestinale post-opératoire.

Importance et intérêt de la détermination du rapport Na/K urinaire

* A la difficulté technique du dosage de l'aldostérone plasmatique (0,7 à 0,08 γ %) et de son élimination urinaire en aldostérone libre et tétrahydroaldostérone, s'oppose la relative facilité et le grand intérêt du dosage du sodium et du potassium urinaires, ainsi que du calcul de leur rapport.
* En effet, ce rapport, chez tout malade (cirrhose hépatique) et tout opéré (chirurgie abdominale, neuro-chirurgie), est modifié en cas d'augmentation de la sécrétion d'aldostérone.
* La diminution du rapport Na/K est un témoin fidèle du degré d'hyperaldostéronisme : normalement égal à environ 2,5, il s'abaisse et peut tomber au-dessous de 1 en cas d'hyperaldostéronisme secondaire (cirrhose) ou post-opératoire.

Par conséquent, un rapport inférieur à 1 indique un hyperaldostéronisme de façon très probable.

Il semble d'ailleurs exister une bonne corrélation entre la diminution de ce rapport et l'augmentation du taux d'aldostérone urinaire.

4) Indications

a- En chirurgie

- oedème cérébral et Neuro-chirurgie (WERTHEIMER, WEIL, LAZORTHES, CAMPAN, WESEMAN, FRIEDBERG, MANSUY, MEYER).
- parésie et iléus paralytique post-opératoire (MOTIN et ROCHET).
- chirurgie cardio-vasculaire.
- réanimation (LARCAN)

b- En médecine

- insuffisance cardiaque globale (PETITIER, HUA, WEILLER, FAIVRE).
- insuffisance respiratoire avec décompensation cardiaque.
- cirrhose du foie (BAYLE, TADEI).

c- Indications particulières (LARCAN)

- encéphalopathie porto-cave.
- coma par antidépresseurs.

5) Contre-indications

- insuffisance rénale aiguë ou chronique.
- hyperkaliémie.

6) Surveillance

- bonne tolérance.
- effets secondaires rares (nausées, douleurs abdominales).
- éléments de surveillance :
    - ° dosage du sodium et du potassium urinaires.

° ionogramme sanguin :

* la Natrémie peut s'abaisser parfois jusqu'à 130 mEq/l. Un chiffre inférieur à 126 mEq/l impose l'arrêt du traitement.
* la Kaliémie se relève en quelques jours, dépassant exceptionnellement 6 mEq/l.
* la Réserve alcaline tend à diminuer.

° la courbe de poids.

7) Posologie

- une dose seuil est nécessaire pour que le produit soit actif.
- la dose quotidienne habituelle est comprise entre 400 et 600 mg par voie intraveineuse, répartie en 2 à 3 injections au cours des 24 heures.
  Certaines indications (Réanimation, Chirurgie) réclament des doses plus élevées (800 mg, 1 g voire plus par 24 heures).
- la durée du traitement est variable en fonction de l'indication et des éléments de surveillance.
- mode d'administration : voie intramusculaire, ou mieux voie intraveineuse, directe ou en perfusion.

8) Présentation

En boîtes unitaires, chacune d'elle contenant une ampoule lyophilisée ponctionnable, dosée à 100 mg, avec une ampoule de solvant.

C - CHOIX DES MALADES

Le but de notre expérimentation étant d'évaluer l'activité d'un produit sur un groupe homogène, nous avons été amenés à sélectionner nos malades de manière à ce qu'ils présentent des caractéristiques très voisines, tant sur le plan de l'affection causale que sur celui du terrain.

1) Choix de l'affection causale

Nous avons en effet cru bon d'éliminer le tout venant dans le cadre de l'affection causale, nous évitant ainsi d'avoir à juger de l'efficacité d'un produit sur des malades présentant une pathologie aussi diverse que traumatismes crâniens, accidents vasculaires cérébraux, néoformations intracrâniennes, etc... Toutes ces affections se présentant le plus souvent avec une inégale gravité, et entraînant des répercussions sur la vie neuro-végétative variables, ainsi que des sanctions thérapeutiques, opératoires ou non, fort différentes. Aussi, avons-nous préféré sélectionner nos sujets afin de ne nous occuper que du problème de l'oedème cérébral post-opératoire. Dans ce cadre, nous avons en outre limité notre étude à celle de l'évolution de sujets adultes opérés d'une néoformation lobaire sus-tentorielle, excluant ainsi :

- toute la pathologie non tumorale.
- les tumeurs de la fosse cérébrale postérieure, et les tumeurs ventriculaires ou juxta-ventriculaires, lesquelles engendrent trop vite un blocage mécanique des voies d'écoulement du LCR, réalisant une hypertension intracrânienne par hydrocéphalie et non par oedème.
- les tumeurs sus-tentorielles de l'enfant, trop rares.
- les tumeurs de la ligne médiane, en particulier celles de la région hypophysaire, où d'éventuelles perturbations neuro-endocriniennes post-opératoires, inhérentes à la localisation même du processus pathologique, sont susceptibles de modifier les constantes hydro-électrolytiques des malades.

De plus, nous avons exigé que l'acte opératoire consiste en l'ablation d'une masse tumorale notable, comportant ainsi à la fois une exérèse totale ou partielle du tissu pathologique, et la création d'un "lit tumoral" favorable à l'éclosion d'une réaction oedémateuse post-opératoire.

Ceci nous a conduit à renoncer à un certain nombre de malades n'ayant subi qu'une intervention exploratrice ou purement biopsique.

Deux autres conditions techniques ont été exigées dans le cadre de notre expérimentation : d'une part la réapplication du volet de crâniotomie, et son maintien au moins jusqu'au 7ème jour post-opératoire, d'autre part la prohibition de tout drainage ventriculaire ou lombaire post-opératoire ; ceci afin d'éliminer autant de facteurs capables de modifier notablement la valeur de la pression intracrânienne.

2) Choix du terrain

Nous avons éliminé les malades présentant des affections cardio-vasculaires, respiratoires, endocriniennes ou métaboliques sévères, nécessitant une réanimation post-opératoire très spécifique susceptible elle-aussi de modifier la valeur des données recueillies, ou d'entraver le déroulement du test thérapeutique ; citons en exergue l'élimination de toute insuffisance rénale patente ou de toute hyperkaliémie isolée ou non ; ces affections, outre les risques per et post-opératoires qu'elles entraînent, représentent une contre-indication majeure en raison du mode d'action de la thérapeutique testée.

Dans notre choix, nous n'avons pas pris en considération la notion de sexe, dont le rôle nous est apparu négligeable en l'occurrence, ni celle d'âge (étant admis qu'il s'agit de l'adulte), ce qui aurait pu par trop limiter le nombre de malades susceptibles d'entrer dans le cadre de notre expérimentation.

Nous regrettons cependant de n'avoir pas pu disposer d'un échantillonnage de malades pris dans la même tranche d'âge.

D - ADMINISTRATION DES DROGUES ET TRAITEMENTS ASSOCIES

Dans un souci d'homogénéité, nous avons tenté de traiter nos malades dans les conditions les plus semblables, que ce soit sur le plan de l'application du test thérapeutique, ou sur celui des techniques utilisées lors de la réanimation post-opératoire.

1) Administration du produit à tester

Les modalités d'administration ont été rigoureuses et semblables chez tous nos malades, le produit à tester (qu'il soit la spirolactone ou le placebo) se présentant toujours sous forme de flacons ponctionnables d'aspect identique : injection intraveineuse lente de 200 mg du produit, à répéter toutes les 8 heures, soit 600 mg par 24 heures, depuis le jour de l'intervention (J o) jusqu'au 5ème jour post-opératoire inclus (J +5).

2) Médications systématiquement associées

a- Corticothérapie

Il s'agit là d'une thérapeutique anti-oedémateuse couramment utilisée dans le service de Neuro-chirurgie de LA TRONCHE, à laquelle nous n'avons pas voulu renoncer.

- soit sous forme de Dexamethasone, administrée par voie intraveineuse directe, à la dose de 4 mg toutes les 8 heures (12mg/24 heures).
- soit sous forme de Synacthène, administré par voie intramusculaire profonde, à la dose de 0,25 mg toutes les 8 heures (0,75 mg/24 heures).

Il n'a pas toujours été possible de calquer exactement la durée de la corticothérapie sur celle du traitement testé, de J o à J +5, comme nous l'aurions désiré initialement, des impératifs cliniques sérieux nous ayant parfois amené à commencer les corticoïdes plusieurs jours avant l'intervention, et à les poursuivre dans d'autres cas au-delà du 5ème jour post-opératoire.

b- Traitement barbiturique

Dans tous les cas, sous forme de Phénobarbital, administré par voie intramusculaire ou per os, à la dose de 0,10 g/jour.

3) Thérapeutiques facultatives

a- Antibiothérapie

Dans l'immense majorité des cas, nous n'avons pas associé une antibiothérapie systématique de couverture, devant l'absence théorique de corticothérapie au long cours ; si, il a été parfois nécessaire de traiter un début d'infection de l'arbre respiratoire, les antibiotiques utilisés ont toujours été choisis parmi ceux qui sont peu toxiques pour le rein, type ampicilline.

b- Réanimation hydro-électrolytique

Nous projetions initialement de maintenir nos malades sous perfusion, durant les trois premiers jours post-opératoires, sur la base de 2000 cc de sérum glucosé isotonique, avec apport de 3 g de chlorure de potassium, sans apport de chlorure de sodium. Ceci s'est avéré impossible, compte tenu de l'évolution post-opératoire très précocement satisfaisante d'un certain nombre de malades, lesquels ont pu rapidement se réalimenter et s'hydrater par voie orale, entraînant de ce fait l'arrêt précoce des perfusions, et rendant aléatoire un bilan exact des mouvements de l'eau et des électrolytes.

4) Nous avons enfin contre-indiqué l'emploi d'un certain nombre de moyens biochimiques ou physiques susceptibles de fausser les résultats des données recueillies :

- solutés hypertoniques
- diurétiques
- hyper ou hypotenseurs
- drogues neurolytiques
- ventilation assistée ou intubation prolongée au-delà des six premières heures post-opératoires

Tous les malades dont l'état a justifié le recours à l'une ou plusieurs de ces méthodes ont été éliminés de notre expérimentation.

E - ACQUISITION DES DONNEES

Nous avons choisi de surveiller l'évolution post-opératoire de nos malades, sous l'angle de trois critères différents : état de conscience,

valeur de la pression intracrânienne et valeur du rapport Na/K urinaire, ceci depuis la veille de l'intervention jusqu'au 7ème jour post-opératoire inclus.

1) Appréciation de l'état de conscience

Nous avons utilisé la cotation de JOUVET qui permet d'effectuer une classification des troubles de la conscience basée sur les relations du malade avec le monde extérieur, en fonction des notions de perceptivité, de réactivité aspécifique, de réactivité douloureuse et de réactivité végétative (P.R.D.V.).

Elle présente l'intérêt :

- d'étudier l'atteinte de circuits neuroniques distincts
- de décrire certains groupements symptomatiques caractéristiques.
- d'apprécier quantitativement l'étude de chaque circuit et d'avoir une vue plus exacte de l'intensité d'un éventuel coma.
- de juger enfin, par examen quotidien, de l'évolution satisfaisante, défavorable ou stationnaire, et ce, de façon objective.

Elle ne représente cependant qu'une étape de l'examen d'un sujet présentant des troubles de la conscience, et ne saurait comme telle se passer de l'étude des manifestations neurologiques et végétatives associées, ainsi que d'un bilan humoral.

Dans le cadre de notre expérimentation, nous nous sommes basés sur l'étude de la Perceptivité (P), qui est une réponse de mécanismes nerveux acquis au cours de l'apprentissage à des stimuli complexes ; elle représente un processus de mémorisation nécessitant une intégration corticale, et qui s'explore par des tests simples, dans l'ordre :

- réponse à un ordre écrit,
- situation dans l'espace et le temps (jour, mois, année)
- calcul mental simple,

- énumération d'objets appartenant à une même série (6 noms de fleurs),
- exécution d'un ordre verbal simple (fermez les yeux, tirez la langue),
- recherche du clignement à la menace, au besoin après renforcement par le réflexe naso-palpébral.

Ceci nous permet d'obtenir une appréciation quantitative du niveau de conscience et de sa destructuration éventuelle, avec, dans un ordre décroissant :

- P_1 : sujet neurophysiologiquement normal.
- P_2 : l'ancienne "obnubilation", avec désorientation temporo-spatiale, et incapacité d'exécuter un ordre écrit.
- P_3 : la "torpeur" des classiques, avec uniquement réponse aux ordres verbaux simples, exécutés avec lenteur et retard.
- P_4 : le "dernier adieu du cortex", seul persistant un clignement à la menace.
- P_5 : absence de toute perceptivité.

Nous avons pu ainsi déterminer objectivement et quotidiennement l'état de conscience de nos malades, à l'aide d'une donnée numérique variant de 1 à 5 (P_1 à P_5), toute valeur supérieure à 3 correspondant à un état comateux.

Notons enfin qu'il existe souvent des "états frontières", par exemple possibilité d'exécuter un ordre écrit, mais désorientation temporo-spatiale, ou bien réponse aux ordres simples mais seulement à certains ordres complexes, ce qui nous a amené à traduire cette différence dans la hiérarchie des performances obtenues par des valeurs intermédiaires : P_{1-2} soit 1,5, et P_{2-3} soit 2,5 , pour les deux exemples choisis.

2) Appréciation de la valeur de la pression intracrânienne (PIC)

La surveillance de cette donnée nous est apparue comme étant fondamentale dans le cadre de notre expérimentation, car seule, en effet,

la mesure de ce paramètre est souhaitable pour appréhender correctement la notion d'hypertension intracrânienne.

Dans ce but, nous avons utilisé un capteur de pression extra-dural, conçu et mis au point par de ROUGEMONT et collaborateurs, qui en ont décrit le principe, les avantages et la fiabilité.

a- Principe de la méthode

Cette méthode fait appel à l'électromanométrie classique, instrument de fiabilité satisfaisante. Son originalité tient au type de capteur, utilisé en situation extra-durale, ce qui rend son emploi aisé et le risque infectieux moins préoccupant.

Le schéma suivant (figure 2) démontre le principe et le montage du capteur : création d'une chambre manométrique au contact de la dure-mère, grace à l'introduction d'un bouchon de caoutchouc de 14 millimètres de diamètre, dans un orifice de trépanation, le plus souvent frontal, pratiqué à l'aide d'une fraise de même diamètre. La face interne du capteur, étant concave, limite de ce fait avec la dure-mère un volume extra-dural relié à l'électromanomètre par un cathéter de plastique traversant le fond du bouchon. Ce volume extra-dural, rempli de sérum salé isotonique, réalise une véritable capsule de MAREY dont la dure-mère est la membrane. La pression à laquelle se trouve le sérum dans la chambre extra-durale s'équilibre avec la pression intra-durale, ces deux pressions étant dès lors égales ou très proches.

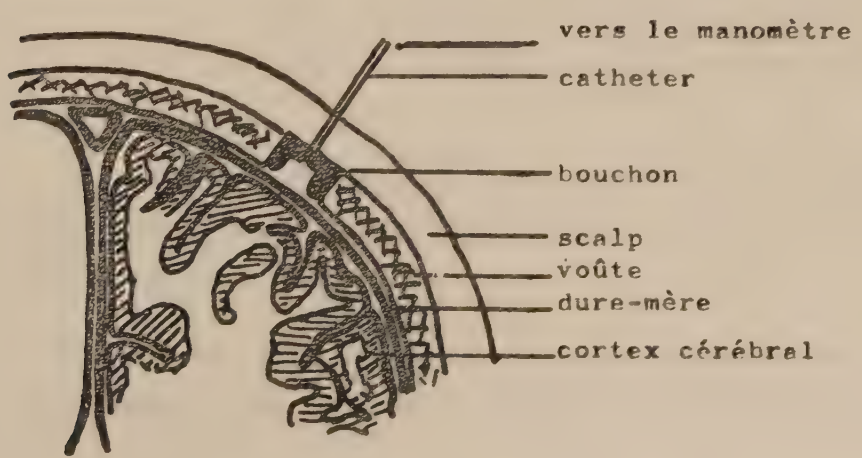


Fig. 2 : SCHEMA DU CAPTEUR EXTRA-DURAL

b- Fiabilité de la méthode

Des expériences, tant in vitro que chez l'animal, de même que l'application en pathologie humaine, ont permis à de ROUGEMONT et collaborateurs de prouver la fiabilité de cette méthode qui utilise la dure-mère en tant que membrane susceptible de transmettre les pressions intradurales. La pression recueillie est assimilable à celle qui règne dans les espaces sous-arachnoïdiens, elle-même correspondant sensiblement à la pression intraventriculaire, voire parfois à la pression intraparenchymateuse. Nous pouvons donc poser que la pression recueillie correspond à la pression régnant dans le liquide céphalo-rachidien.

c- Les avantages de cette méthode sont d'ordre pratique.

- Facilité d'implantation, sous réserve de trois précautions à prendre en cours d'installation (respect des propriétés élastiques naturelles de la dure-mère, respect de l'hémostase, et nécessité d'une étanchéité absolue du système).
- Absence de toute agression des méninges et des structures parenchymateuses sous-jacentes.
- Risque infectieux infiniment moins redoutable, en raison de la topographie extra-durale du système, la dure-mère formant une barrière contre l'infection, et permettant ainsi de pratiquer des mesures sur de longues périodes, sans risques excessifs.
- Les auteurs ont enfin démontré qu'il s'agit d'une méthode valable pour reconnaître l'oedème cérébral, en sonder la gravité, et en contrôler le traitement.

Chacun de nos 14 malades a donc subi l'implantation pré-opératoire d'un capteur extra-dural, sous anesthésie locale, en règle de 24 à 48 heures avant l'intervention.

Des mesures quotidiennes de la pression intracrânienne ont été effectuées, traduites en millimètres de mercure (normalement 8 à 15 mm Hg).

Nous avons fixé la limite supérieure normale de la pression intracrânienne à 15 mm de mercure.

Précisons enfin que la mesure recueillie le jour de l'intervention (J o) représente une information post-opératoire, en moyenne à la 6ème heure, et que les modalités de cet examen ont été semblables chez tous nos malades : décubitus dorsal à plat, électromanomètre placé sur le même plan que le capteur de pression.

3) Mesure du rapport Na/K urinaire, et surveillance de l'électrolytémie

Ces données biologiques ont été recueillies quotidiennement par un double prélèvement, urinaire et sanguin.

a- Ionogramme urinaire

donnant la valeur du sodium et du potassium en milliéquivalents par litre, et permettant le calcul du rapport Na/K.

b- Ionogramme sanguin

permettant de suivre l'évolution de l'électrolytémie et de surveiller l'apparition éventuelle :

- soit d'une hyperkaliémie, plus ou moins sévère, pouvant impliquer l'arrêt du traitement,
- soit d'une hyponatrémie importante, impliquant dans le cadre de notre expérimentation l'arrêt de la thérapeutique pour une natrémie inférieure à 125 mEq/l pendant plus de 24 heures.

Sur le plan pratique, la conservation des urines de 24 heures s'est effectuée dans des cantines chez les malades lucides, et a nécessité la mise en place voire le maintien d'une sonde à demeure chez les malades incontinents.

Nous avons noté la diurèse de chaque malade pendant toute la durée de l'expérimentation, mais nous n'avons pas utilisé cette donnée dans

l'appréciation de l'évolution post-opératoire, puisque, comme nous l'avons vu précédemment, il n'a pas été possible de faire un bilan exact des entrées et sorties de l'eau et des électrolytes chez l'ensemble des malades.

Enfin, nous ne nous sommes pas attachés aux dosages de l'aldostérone plasmatique ou urinaire, ces examens longs et coûteux étant avantageusement remplacés par l'étude du rapport Na/K urinaire, dont on sait que l'abaissement à une valeur inférieure à 1 est un signe fidèle d'hyperaldostéronisme.

o
o o

CHAPITRE III

R E S U L T A T S

A - ETUDE GLOBALE DES RESULTATS

1) Présentation des 14 observations

Les 14 malades, sur lesquels s'est effectué le test thérapeutique, se répartissent comme suit :

- Sexe : 9 hommes et 5 femmes
- Age : de 31 à 66 ans, l'âge moyen étant de 49 ans
  - ° de 30 à 40 ans : 2 sujets
  - ° de 40 à 50 ans : 5 sujets
  - ° de 50 à 60 ans : 6 sujets
  - ° plus de 60 ans : 1 sujet
- Affections traitées chirurgicalement :
  - ° méningiomes : 4
  - ° gliomes bénins : 4 dont - 1 astrocytome kystique, stade I
    - 2 astrocytomes kystiques, stade II
    - 1 oligodendrogliome
  - ° métastases : 4
  - ° glioblastomes : 2

La présentation des résultats est précédée pour chaque malade d'un bref résumé de l'histoire clinique et diagnostique, avec rappel du type de corticothérapie utilisée parallèlement au produit testé, et de la durée de son application.

L'évolution est présentée sous forme de tableaux dans lesquels figurent, outre les valeurs numériques de la conscience, de la pression

intracrânienne et du rapport Na/K urinaire, celles de la natrémie et de la diurèse, ainsi qu'une brève indication du status neurologique du malade, singulièrement de sa motricité.

Notons que la kaliémie ayant très peu varié chez l'ensemble des malades, le chiffre de sa valeur ne figure pas dans les tableaux afin de ne pas les surcharger.

Chaque tableau est suivi d'un schéma représentant la courbe évolutive de la conscience, de la pression intracrânienne et du rapport Na/K urinaire (figures 3 à 16).

OBSERVATION N° 1 (Dossier n° 2371) Madame MA... Agathe, 35 ans

- Hospitalisation le 12.11.1971 pour comitialité généralisée de type morphéique, remontant à 3 ans, avec foyer temporal gauche à l'EEG.et résistant aux hydantoïnes. Céphalées diffuses permanentes depuis 1 mois.
- Examen neurologique : conscience normale
  quelques éléments aphasiques (manque du mot)
  paresthésies du membre inférieur droit.
- Bilan pratiqué : Rx crâne, Echo EEG, AC gauche, FC-gamma) Tumeur temporale gauche
- Intervention (J o) 8.12.1971 : Ponction du kyste
  Biopsie de la tumeur murale
- Histologie : Astrocytome kystique, stade I
- Corticothérapie : Dexaméthasone : 12 mg/J, IV, de J o à J +5.

EVOLUTION	Conscience	Motricité	PIC mm Hg	Na Urin. / K	Na Sg. mEq/l	Diurèse l/j
J-1	P1	Discrète aphasie	10 instable	62/12 = 5,16	142	1,5
Jo	P1	Paresthesies du MID	10 ± stable	53,5/21 = 2,83	138	2
J+1	Agité. Anxieuse P2	Paresthesies du MID	35	102/58 = 1,75	134,5	2
J+2	Calme. ± anxieuse P1.2	Paresthesies du MID	22	52,5/48 = 1,09	132,5	1,8
J+3	P1	N	30 à 35	60,5/34 = 1,77	128,5	2,3
J+4	P1	N	6 Instable	57,5/25 = 2,30	137	2,2
J+5	P1	N	20	84,5/34 = 3,48	133	2,4
J+6	P1	N	10 à 15	59/27 = 2,18	133	1,7
J+7	P1	N	16 à 17	12,5/24 = 0,52	131	1,1

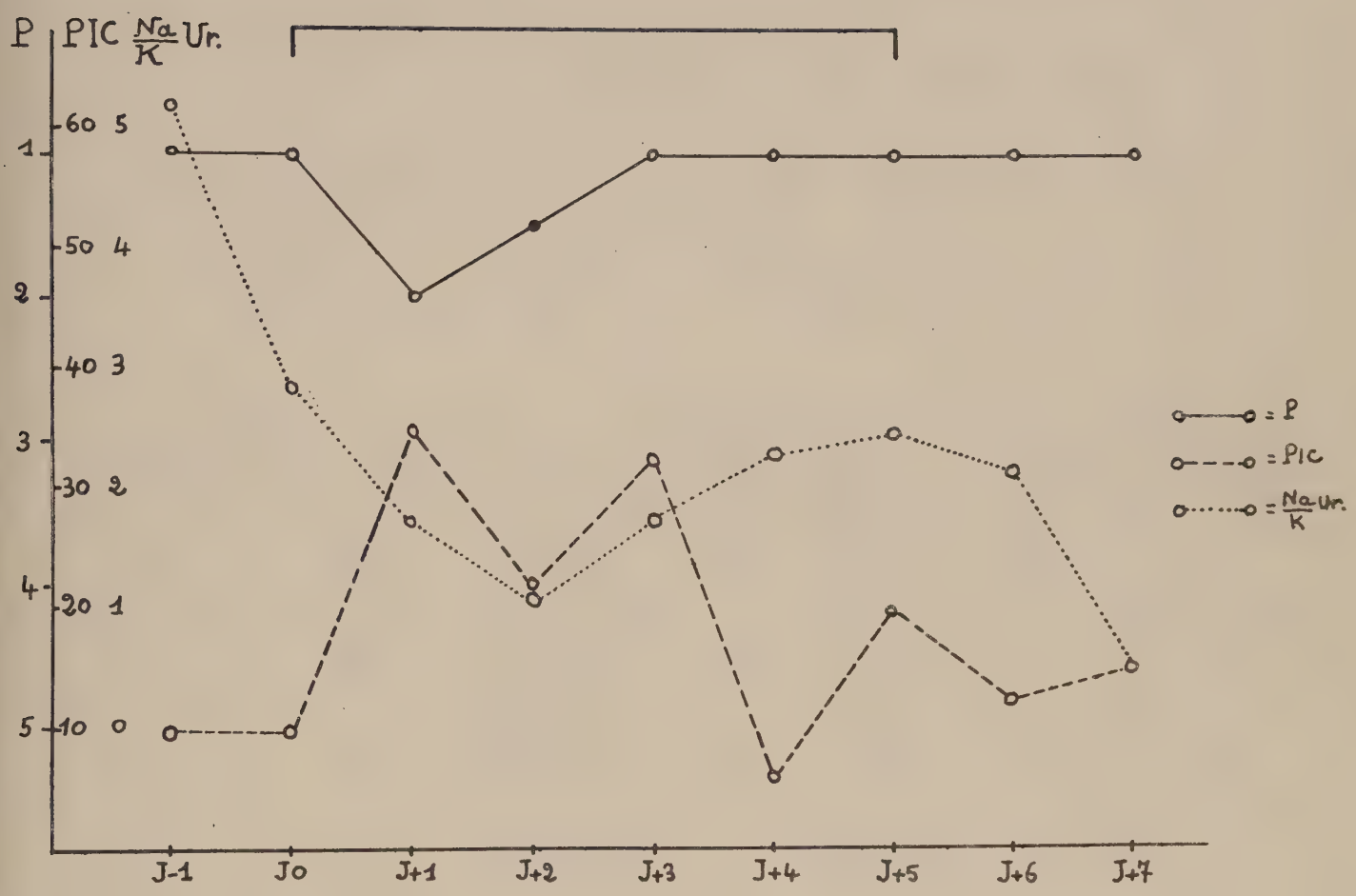


Fig. 3 : OBSERVATION N°1 : EVOLUTION

OBSERVATION N° 2 (Dossier n° 2254) Monsieur FO... Jean, 45 ans

- Hospitalisation le 18.09.1971 pour malaises avec PC, céphalées fronto-temporales gauches et troubles mnésiques remontant à 3 mois. Pas d'ATCD.
- Examen neurologique : conscient. Apraxie du MSD avec astéréognosie
  le 23.09.71 : aphasie puis coma type P_4 R_2 D_1 V_1 avec hémiplégie droite.
- Bilan pratiqué : Rx crâne, Echo EEG, AC gauche, FO } Tumeur pariétale gauche
- Intervention (J o) 24.09.1971 : Exérèse macroscopique
- Histologie : Glioblastome multiforme.
- Corticothérapie : Synacthène : 0,75 mg/J, IM, de J -2 à J +5.

EVOLUTION	Conscience	Motricité	PIC mm Hg	Na Urin. / K	Na Sg mEq/l	Diurèse l/j
J-1	P_4	1/2 Plégie Dte + Aphasie	20	29,5/44 : 0,67	137	1,7
Jo	P_3	1/2 Plégie Dte + Aphasie d'expression	10	63/47 : 1,34	138	0,7
J+1	P_2	1/2 Parésie D. ++ Tbs phasiques	25	55/66 : 0,83	134,5	0,7
J+2	$P_{1.2}$	1/2 Parésie D ++ Tbs phasiques	10	38/76 : 0,50	134	1,3
J+3	$P_{1.2}$	Déficit D #0 Tbs phasiques ↘	17	40/30 : 1,33	132	1,8
J+4	$P_{1.2}$	Apraxie du MSD.	5	168/77 : 2,18	132	1,4
J+5	$P_{1.2}$	Apraxie MSD	15	249/58,5 : 4,27	141	1,1
J+6	P_1	Id.	10	103,5/76 : 1,36	139	1,1
J+7	P_1	Id	10	81,5/78 : 1,04	139	1,2

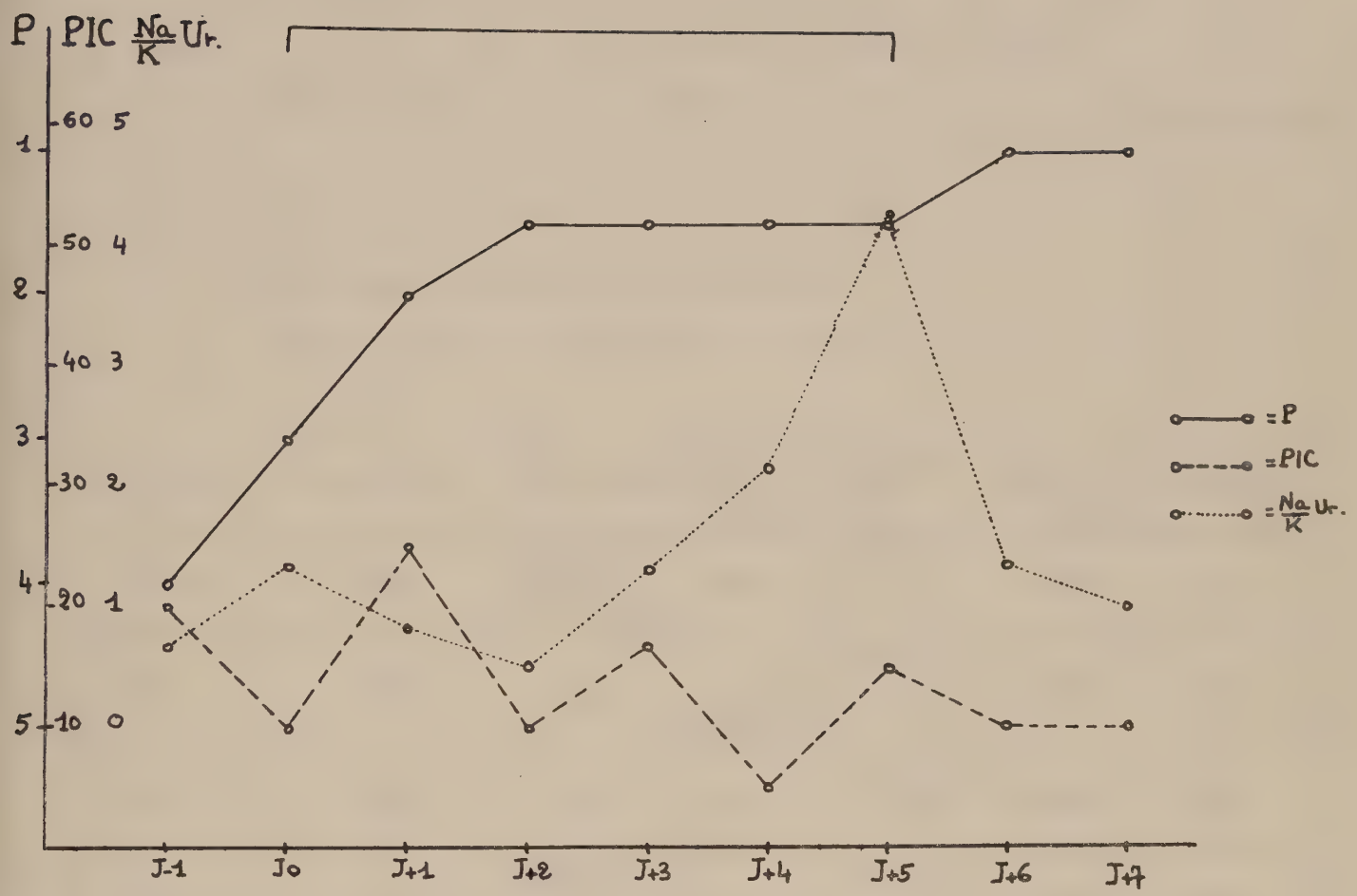


Fig. 4 : OBSERVATION N°2 : EVOLUTION

OBSERVATION N° 3 (Dossier n° 2308) Monsieur CH... Jean, 57 ans

- Hospitalisation le 19.10.1971 pour épisode ictal survenu 12 jours plus tôt, avec céphalées, vomissements et hémiparésie gauche progressive. Pas d'ATCD.
- Examen neurologique : conscience normale
  monoplégie du MSG avec astéréognosie
  HLH gauche - Hypo-acousie gauche
- Bilan pratiqué : Rx crâne, Echo EEG, AC droite, Gamma-scintigraphie } Tumeur pariéto-occipitale droite
- Intervention (J o) 26.10.1971 : Exérèse totale
- Histologie : Méningiome fibroblastique
- Corticothérapie : Dexaméthasone : 12 mg/J, IV, de J o à J +5.

EVOLUTION	Conscience	Motricité	PIC mm Hg	Na Urin / K	Na Sg mEq/l	Diurèse l/j
J-1	P1	Deficit MSG HLH gche Astereognos.	30	196/66 = 2,09	140	1,4
Jo	P1	Id.	15 à 20 Instable	98,5/66 = 1,49	135	1,2
J+1	P1	Id	15	72,5/103 = 0,70	127,5	1,6
J+2	P1	Deficit ↘ au MSG	10	21/66 = 0,31	138	1,5
J+3	P1	Deficit #0 HLH ↘	10	21/67	136	1,1
J+4	P1	N	10	38/58 = 0,65	136	1,2
J+5	P1	N	10	35,5/32 = 1,10	136	1,5
J+6	P1	N	10	124/40 = 3,10	134	1,6
J+7	P1	N	10	68/30 = 2,26	139,5	1,7

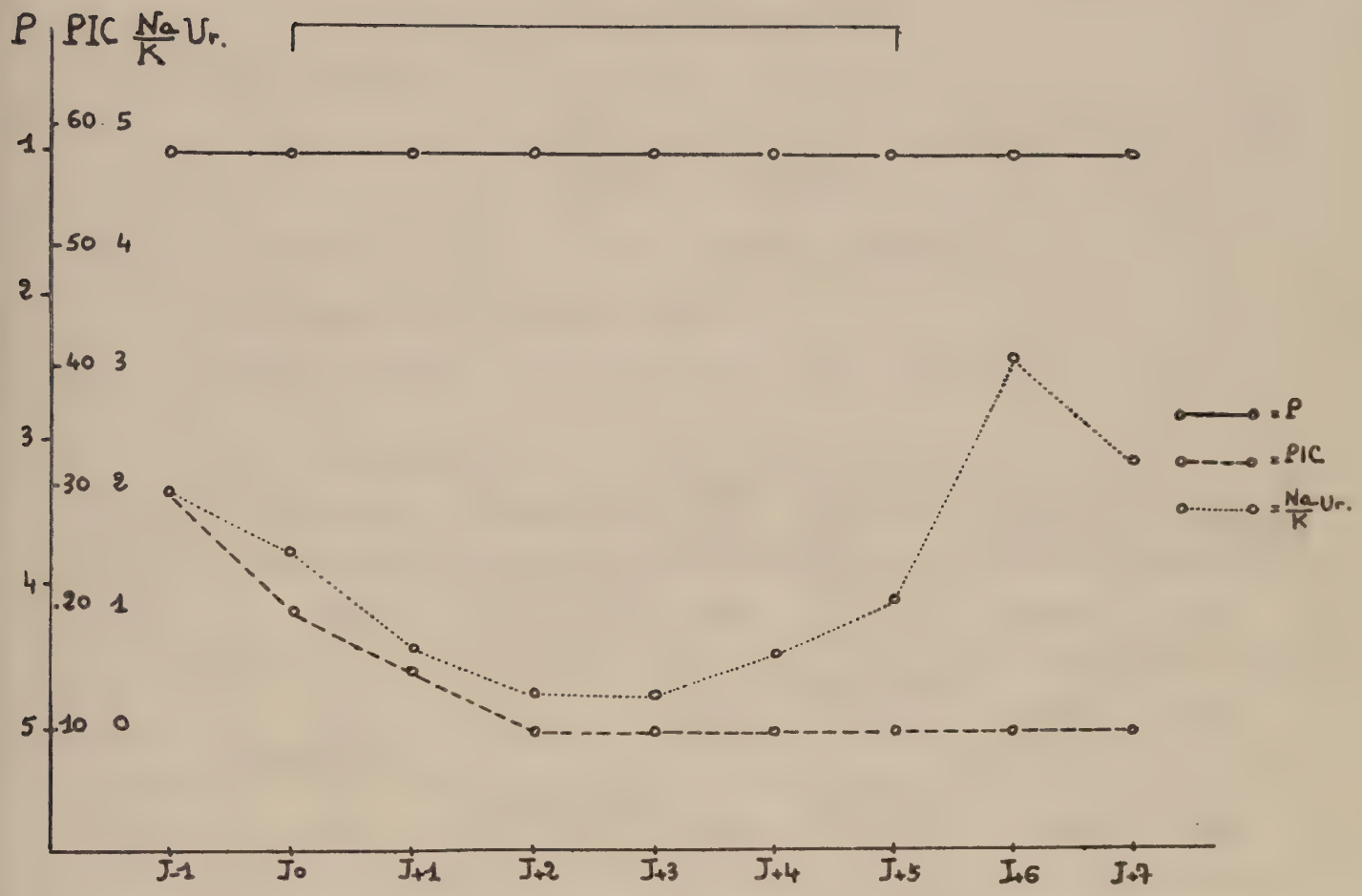


Fig. 5 : OBSERVATION N°3 : EVOLUTION

OBSERVATION N° 4 (Dossier n° 2324) Monsieur M... Antoine, 59 ans

- Hospitalisation le 27.10.1971 pour syndrome hémiparétique gauche de constitution progressive en 15 jours. Ethylisme ancien.
- Examen neurologique : conscience normale
  hémiparésie gauche globale, proportionnelle, avec participation faciale de type central + syndrome extrapyramidal du MSG.
- Bilan pratiqué : Rx crâne, Echo EEG, AC droite, Gamma-scintigraphie, FO } Tumeur fronto-rolandique droite
- Intervention (J o) 8.11.1971 : Exérèse subtotale
- Histologie : Glioblastome multiforme
- Corticothérapie : Synacthène : 0,75 mg/J, IM, de J -6 à J +5.

EVOLUTION	Conscience	Motricité	PIC mm Hg	Na Urin / K	Na Sg mEq/l	Diurèse l/j
J-1	P1	1/2 Parésie G Ed extra. Pyr du MSG	20	20/46 = 0,43	140	1,2
Jo	P2 Désorienté	Id.	22	31,5/50 = 0,63	139	1,3
J+1	P2	Déficit localisé au MSG	20	27/77 = 0,35	142,5	2,2
J+2	P2	Id.	20	48,5/30,5 = 1,59	138,5	1,7
J+3	P1.2. Désorienté	Id.	18	51/64 = 0,79	140	1,7
J+4	P1.2 Indifférent	Déficit localisé à la main G	12	45,5/73 = 0,62	138	1,2
J+5	P1.2	Id.	12	30/72 = 0,41	137	3,2
J+6	P1.2.	Id.	12	34,5/34 = 0,92	138	4
J+7	P1.2	Id.	12	67/22 = 3,04	139	2

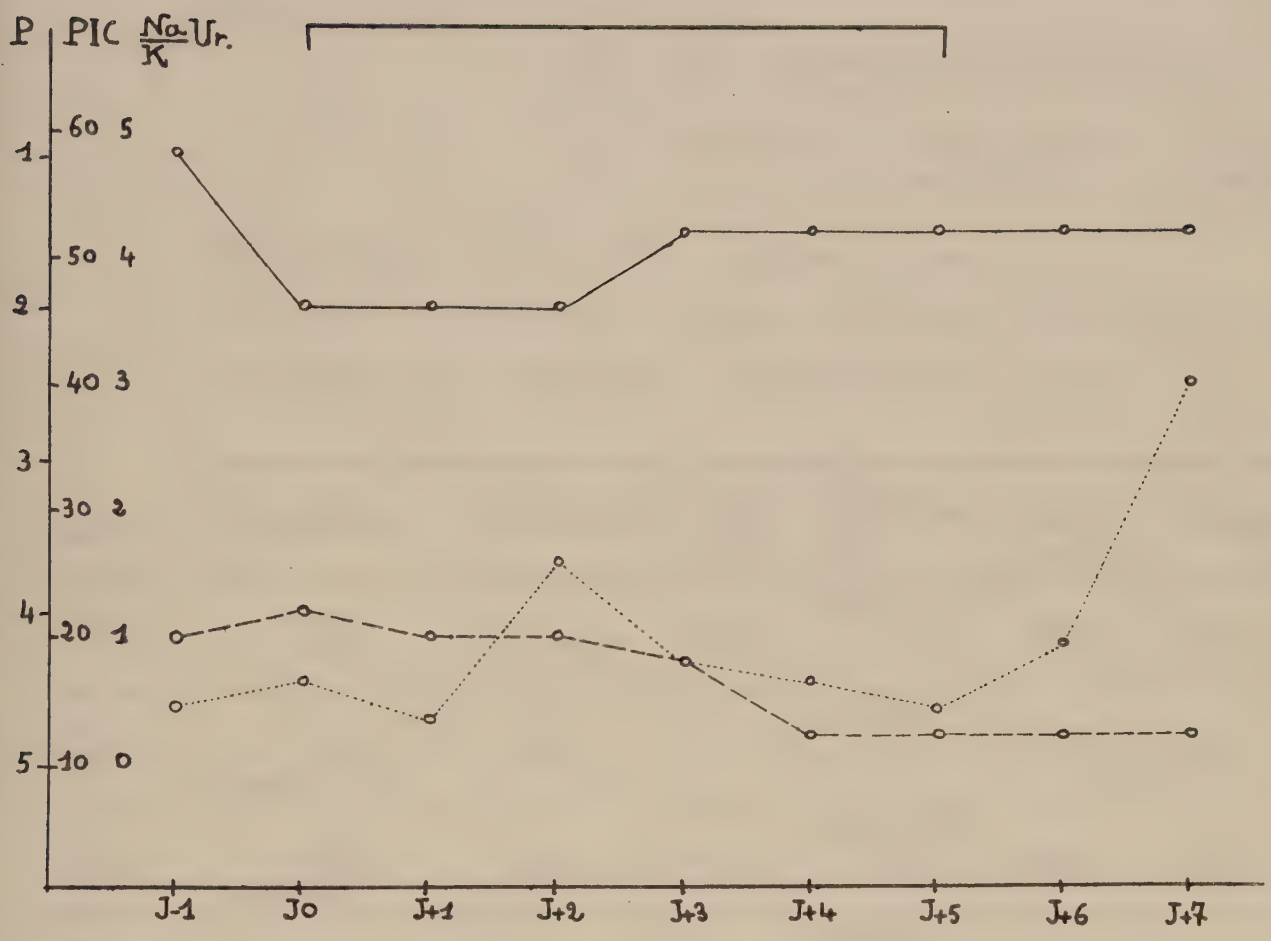


Fig. 6 : OBSERVATION N°4 : EVOLUTION

OBSERVATION N° 5 (Dossier n° 2397) Monsieur CL... Henri, 58 ans

- Hospitalisation le 24.11.1971 pour HLH gauche depuis 2 mois, avec diminution de l'acuité visuelle et céphalées occipitales droites. Baisse de l'état général. ATCD de tabagisme depuis 25 ans. Gaucher.
- Examen neurologique : conscience normale
  HLH gauche + troubles phasiques + alexie + agraphie
- Bilan pratiqué : Rx crâne, Echo EEG, AC droite, FO ++ } Tumeur pariéto-occipitale D. métastatique
  Bilan pulmonaire (Rx, Tomo, Broncho + Anat-Path.) : carcinome anaplasique I des bronches
- Intervention (J o) 21.12.1971 : Exérèse subtotale
- Histologie : Métastase d'un carcinome anaplasique primitif des bronches
- Corticothérapie : Synacthène : 0,75 mg/J, IM, de J -21 à J +5.

EVOLUTION	Conscience	Motricité	PIC mm Hg	Na Urin / K	Na Sg mEq/l	Diurèse l/J
J-1	P_1	HLH gche.	35	160/75 = 2,13	139	1,2
Jo	$P_{1.2}$ confus.	Id.	20	63/35 = 1,8	136	1,5
J+1	$P_{1.2}$ euphorie.	Id.	40	43/65,5 = 0,65	140	1,7
J+2	$P_{1.2}$	Id.	30	22,5/70 = 0,32	135	0,7
J+3	$P_{1.2}$ somnolent	Id.	27	21,5/62 = 0,34	134	2
J+4	$P_{1.2}$	Id.	30	4/26 = 0,15	134	2
J+5	P_1	Id.	30	2/9 = 0,22	135,5	3,5
J+6	P_1	Id.	30	17/29 = 0,58	134,5	2,6
J+7	P_1	Id.	30	32,5/22 = 1,47	128	2,7

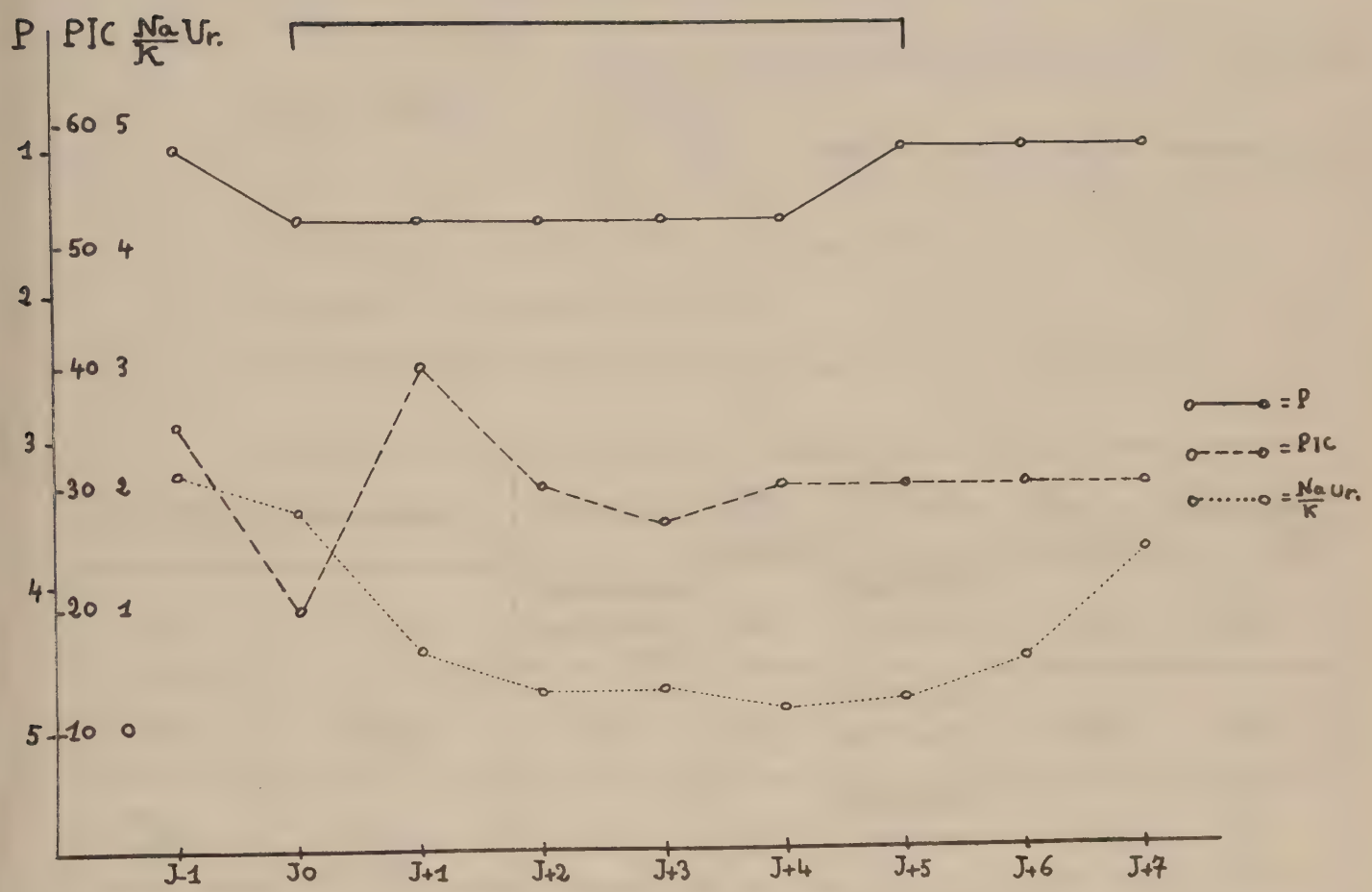


Fig. 7 : OBSERVATION N°5 : EVOLUTION

OBSERVATION N° 6 (Dossier n° 2561) Madame JO... Gisèle, 50 ans

- Hospitalisation le 5.03.1972 pour crise comitiale généralisée, précédée depuis 1 mois de troubles mnésiques et de vertiges.
- Antécédents : syphilis congénitale traitée depuis l'âge de 5 ans
  hystérectomie totale pour fibrome en 1960
  thyroïdectomie pour goître en 1965
- Examen neurologique : conscience normale
  manque du mot. Troubles de la mémoire de fixation
- Bilan pratiqué : Rx crâne, Echo EEG, AC gauche, FO } Tumeur frontale gauche parasagittale
- Intervention (J o) 4.04.1972 : Exérèse totale
- Histologie : Méningiome épithélial
- Corticothérapie : Synacthène : 0,75 mg/J, IM, de J -5 à J +5.

EVOLUTION	Conscience	Motricité	PIC mmHg	Na Urin / K	Na Sg mEq/l	Diurèse l/J
J-1	P1	Tbs mnésiques Manque du mot	30	24,5/53 = 0,46	144	1,2
Jo	P1.2.	Id.	17	19,5/45 = 0,45	143	1,2
J+1	P1,2 somnolente.	Id.	11	58,5/39 = 1,50	133,5	2
J+2	P1	Tbs mnés & Manque du mot	15	22,5/49 = 0,45	135	2,3
J+3	P1	Id.	26	16,5/34 = 0,48	138	2,5
J+4	P1	Id.	38	3/36 = 0,08	138,5	2,8
J+5	P1	Id.	25	2,5/15 = 0,16	135	2,6
J+6	P1	Id.	23	10,5/43 = 0,24	140,5	1,6
J+7	P1	Id.	30	88,5/10 = 8,85	136,5	2

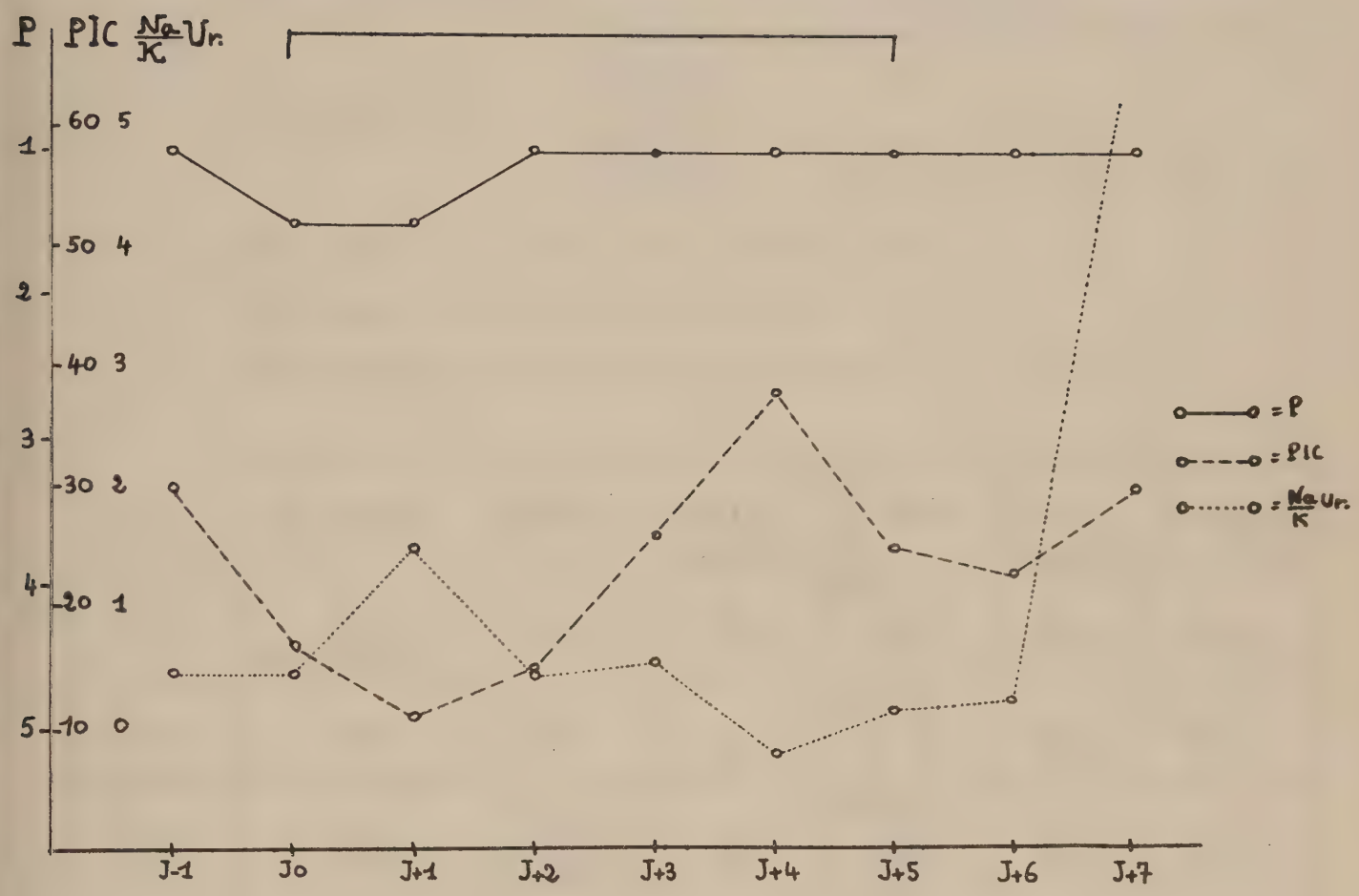


Fig. 8 : OBSERVATION N°6 : EVOLUTION

OBSERVATION N° 7 (Dossier n° 2488) Madame SI... Yvonne, 59 ans

- Hospitalisation le 8.02.1972 pour comitialité généralisée remontant à 3 mois, avec apparition depuis 1 mois d'un syndrome frontal. Pas d'ATCD notable.

- Examen neurologique : Troubles psychiques (euphorie, désorientation fabulation)
  Incontinence urinaire, vertiges, signe de Hoffmann bilatéral

- Bilan pratiqué : Rx crâne, Echo EEG, AC gauche, FO - Gamma } Tumeur fronto-basale gauche

- Intervention (J o) 18.02.1972 : Exérèse totale

- Histologie : Méningiome fibroblastique

- Corticothérapie : Dexaméthasone : 12 mg/J, IV, de J o à J +5.

EVOLUTION	Conscience	Motricité	PIC mm Hg	Na Urin / K	Na Sg mEq/l	Diurèse l/j
J-1	P 2.3 Sd frontal	N	10	129,5/56 = 2,31	141	1,1
Jo	P 2.3	N	3	134/69 = 2,18	141	0,4
J+1	P 2.3	Aphasie globale Parésie MSD	15	44/39 = 1,12	134	0,8
J+2	P 2 Euphorique	Aphasie B>C Déficit=0	20	44/39 = 1,12	138	1,8
J+3	P 2	Aphasie ↘	20	73/32 = 2,28	132	1,2
J+4	P 2	Id.	10	60/25 = 2,40	133	2,7
J+5	P 1.2	Aphasie #0	6	90/38 = 2,36	129,5	1,5
J+6	P 1.2	Id.	10	149/51 = 2,92	127	1,4
J+7	P 1.2 ± Euphorique	N	6	122/43 = 2,83	124,5	2,1

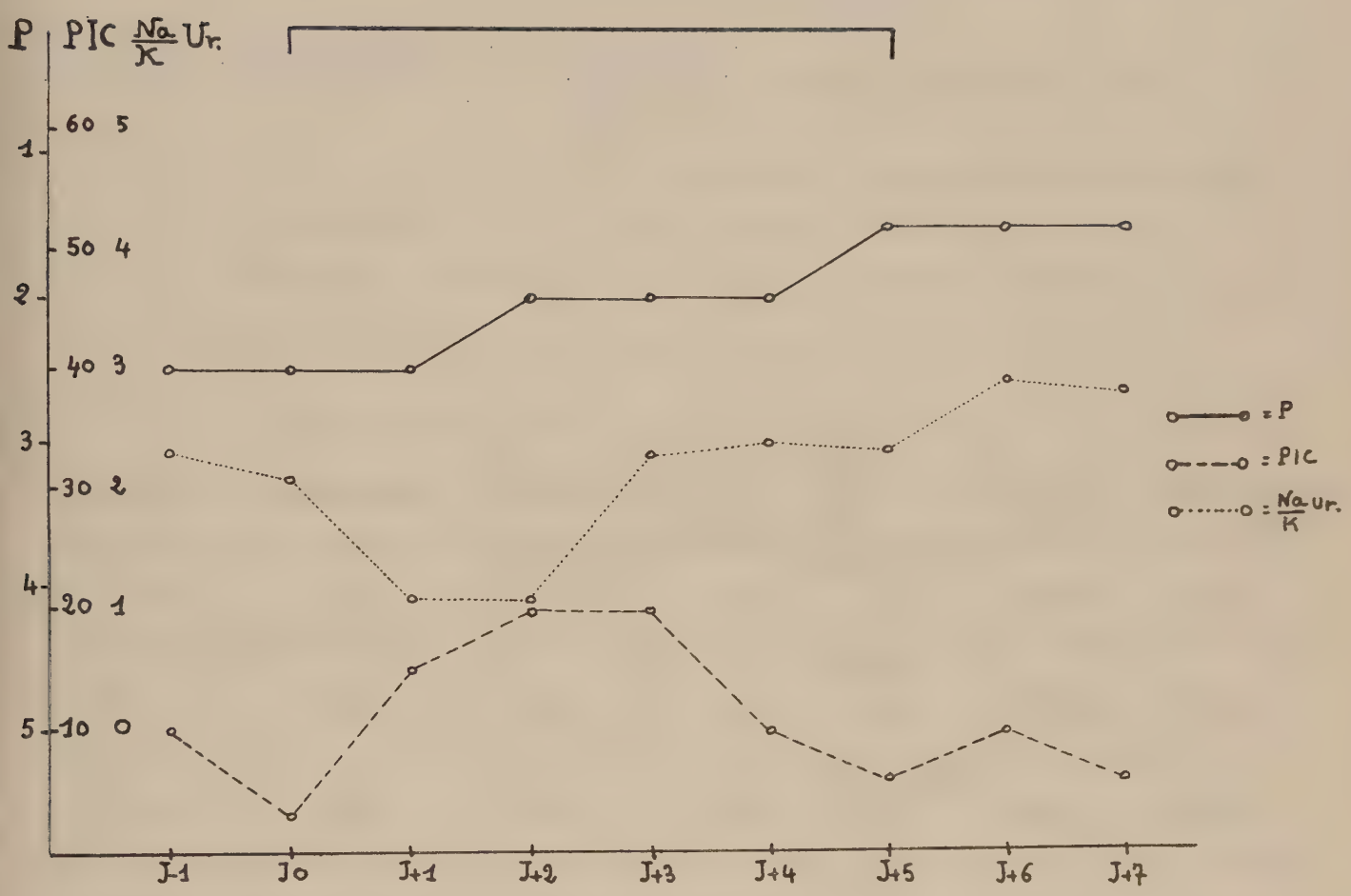


Fig. 9 : OBSERVATION N°7 : EVOLUTION

OBSERVATION N° 8 (Dossier n° 2531) Monsieur ME... Francis, 66 ans

- Hospitalisation le 8.03.1972 pour céphalées péri-orbitaires dans un contexte d'HIC, avec HLH gauche depuis 1 mois. Pas d'ATCD.

- Examen neurologique : somnolence
  hémiparésie gauche + HLH gauche + hémi-hypoesthésie gauche avec astéréognosie

- Bilan pratiqué : Rx crâne)
  Echo EEG) Tumeur du carrefour droit
  AC droite)
  FO ++)
  Bilan pulmonaire : tumeur périphérique du LSG.

- Intervention (J o) 14.03.1972 : Exérèse totale

- Histologie : Métástase d'un carcinome malpighien d'origine bronchique

- Corticothérapie : Synacthène : 0,75 mg/J, IM, de J -3 à J +24.

EVOLUTION	Conscience	Motricité	PIC mm Hg	Na Urin / K	Na Sg mEq/l	Diurèse l/j
J-1	P2 Somnolent	1/2 Parésie G + HLH G	45	20/62 = 0,32	132	1,4
Jo	P3	Id.	45	13/39 = 0,33	128,5	2,7
J+1	P3	Id.	50	22,5/57 = 0,39	132	1,5
J+2	P2.3 Somnolent. coufos	Id.	60	42/6 = 7	127	1,4
J+3	P2.3 Id.	Id	50	28/5,7 = 4,91	118	1,5
J+4	P2 Somnolent	Deficit ↘	60	24/48 = 0,50	128,5	2,2
J+5	P2 Desorienté	Parésie MSG HLH gche	60	45,5/54 = 0,84	129	2,1
J+6	P1.2 Céphalées	Deficit = 0 HLH gche	50	94/28 = 3,35	131	3,1
J+7	P1.2 Céphalées	HLH gche	60	112/26 = 4,3	132	4,

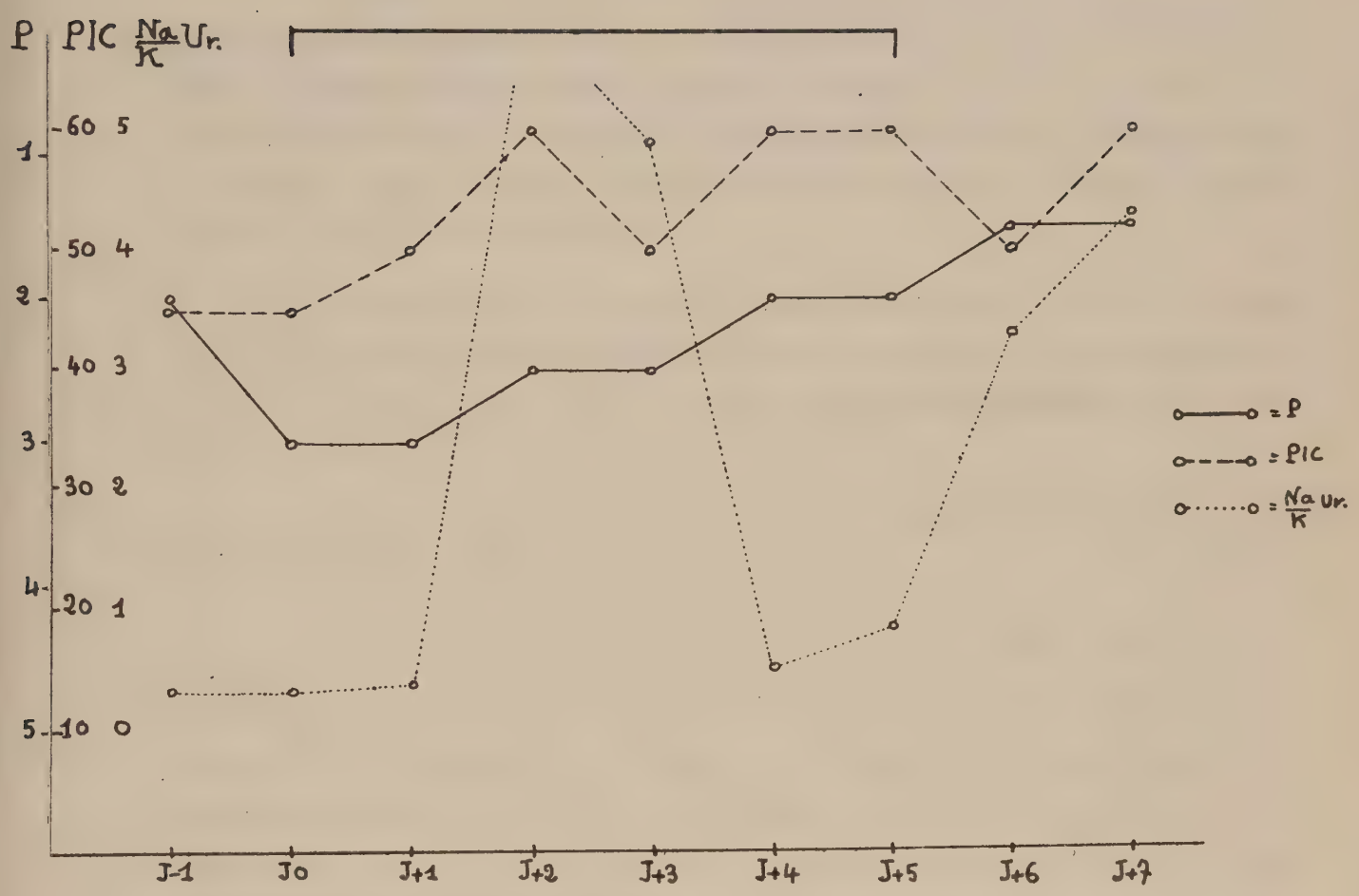


Fig. 10 : OBSERVATION N°8 : EVOLUTION

Cette observation N° 8 mérite quelques commentaires, car l'évolution post-opératoire de ce malade présente, tant sur le plan clinique que sur le plan biologique, des éléments discordants qui semblent préoccupants.

En effet, si du point de vue clinique, l'état de conscience évolue plutôt favorablement, bien que sur un mode très lent, et si par ailleurs le déficit moteur gauche régresse nettement à partir du 4ème jour post-opératoire, pour ne laisser qu'une hémianopsie latérale homonyme gauche au 7ème jour, le malade demeure cependant somnolent, et devient céphalalgique à partir du 6ème jour.

De plus, on est frappé par l'extraordinaire élévation de la pression intracrânienne qui représente environ trois fois la valeur normale en pré-opératoire, et qui s'accentue encore après l'intervention, pour se stabiliser à une valeur comprise entre 50 et 60 mmHg.

Rien ne semble expliquer alors cette grande HIC qui ne laisse d'être de mauvais pronostic.

De fait, après une phase de discrète amélioration, marquée par le premier lever au fauteuil au 7ème jour post-opératoire, et la reprise d'une alimentation orale au 8ème jour, l'état du malade s'altère progressivement : accentuation des céphalées, mal systématisées, obnubilation croissante jusqu'au 13ème jour, où apparaît une poussée d'hypertension artérielle à 25/14, ce qui conduit à pratiquer l'ablation du volet de craniotomie dans un but décompressif.

Ce geste n'apporte aucune amélioration à l'état du malade qui se complète brutalement, le lendemain (14ème jour post-opératoire), par l'apparition d'une hémiplégie droite, avec paralysie faciale droite centrale, aphasie et anisocorie gauche réactive à la lumière.

Le bilan angiographique pratiqué alors permet de découvrir l'existence d'une métastase controlatérale, jusqu'alors silencieuse, mais annoncée par cette hypertension intracrânienne persistante, apparemment inexpliquée.

OBSERVATION N° 9 (Dossier n° 2529) Monsieur KA... Francis, 54 ans

- Hospitalisation le 7.03.1972 pour hémiparésie gauche progressive d'apparition récente.
- Antécédents : éthylo-tabagisme chronique
  1966 : tuberculose du sommet droit traitée pendant 2 ans
  Novembre 1970 : adénopathie latérotrachéale droite, non traitée. Histologie : métastase d'un carcinome anaplasique bronchique. Pas de traitement.
- Examen neurologique : Hémiparésie G. globale et proportionnelle + HLH G.
  3 crises comitiales généralisées à J -1 avec aggravation de l'état de conscience et du déficit moteur
- Bilan pratiqué : Rx crâne, Echo EEG, AC droite, FO } Tumeur rolandique droite
- Intervention (J o) 15.03.1972 : Exérèse totale
- Histologie : Métastase d'un épithélioma cylindrique ou pavimenteux
  Point de départ vraisemblablement bronchique
- Corticothérapie : Synacthène : 0,75 mg/J, IM, de J -1 à J +5.

EVOLUTION	Conscience	Motricité	PIC mmHg	Na Urin / K	Na Sg mEq/l	Diurèse l/j
J-1	P3	3 crises géné. → Déficit g. ↗	10	30/10 = 3	128	1,8
Jo	P3	1/2 Plégie g. + PF, HLH gche.	11	18/5,4 = 3,33	140	0,8
J+1	P2 Désoriente'. Confus	Déficit gche MS > MI HLH gche.	4	18/4,1 = 4,39	138	1,2
J+2	Id. P2	Déficit gche. PF = 0	6	34,5/5.1 = 6,76	135	1,5
J+3	Id P2	Déficit MSG spastique	8	19/33 = 0,57	138,5	1,1
J+4	P2 Désoriente'.	Id.	7	4,5/40 = 0,11	143	1,5
J+5	P1.2 Euphorique	Déficit MSG HLH #0	7	12/5,8 = 2,06	143	1.
J+6	Id. P1.2	Déficit distal MSG	4	42/72 = 0,58	138	0,9
J+7	Id P1.2	Id.	22	105/20 = 5,25	140,5	1,8

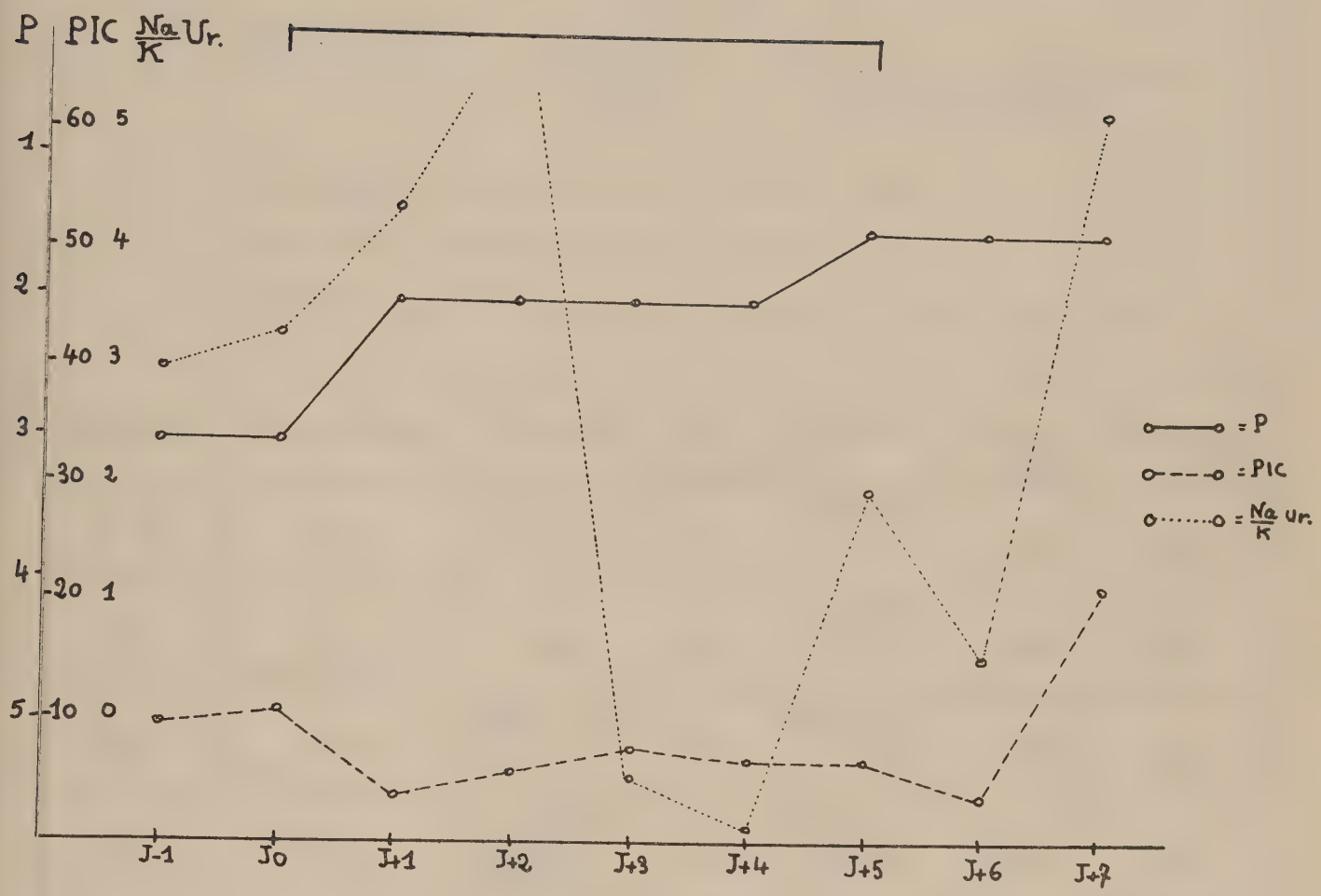


Fig. 11 : OBSERVATION N°9 : EVOLUTION

OBSERVATION N° 10 (Dossier n° 2588) Madame ED... Marguerite, 42 ans

- Hospitalisation le 27.03.1972 pour comitialité B.J. cheiro-orale droite sans PC remontant à 4 mois, avec hémiparésie droite + aphasie post-critiques régressives en 48 heures. Une crise identique 1 mois auparavant.

- Examen neurologique : conscience normale
  discret manque du mot

- Bilan pratiqué : Rx crâne, Echo EEG, AC gauche, FO- CV } Tumeur parasagittale gauche fronto-pré-rolandique

- Intervention (J o) 13.04.1972 : Exérèse totale

- Histologie : Méningiome fibroblastique

- Corticothérapie : Synacthène : 0,75 mg/J, IM, de J -8 à J +29.

EVOLUTION	Conscience	Motricité	PIC mm Hg	Na Urin / K	Na Sg mEq/l	Diurèse l/j
J-1	P1	Manque du mot	4	120,5/24 : 5,02	146,5	1,5
Jo	P1.2 Somnolente	Id.	14	150,5/9 : 16,72	145	2,6
J+1	Id. P1.2	Déficit HID Aphasie E>C	20	89,5/45 : 1,99	134	1,5
J+2	P2.3	Hemiplegie D + PF Dte + Aphasie.	15	58/49 : 1,18	133	2,8
J+3	P2	Déficit D. Id. Aphasie E>C	19	14/67 : 0,20	132	1,5
J+4	P1.2 + éveillée.	Déficit Dt Id Aphasie E ↘ C=0	20	15,5/33 : 0,46	135	2,5
J+5	P1. Eveillée. Coopérante	Id	12	33,5/40 : 0,93	142	3,5
J+6	P1	Déficit Dt Id. Aphasie très ↘	12	24/21 : 1,14	139	2,4
J+7	P1	Déficit Dt ↘ Aphasie #0	5	39,5/20 : 1,97	138	2,1

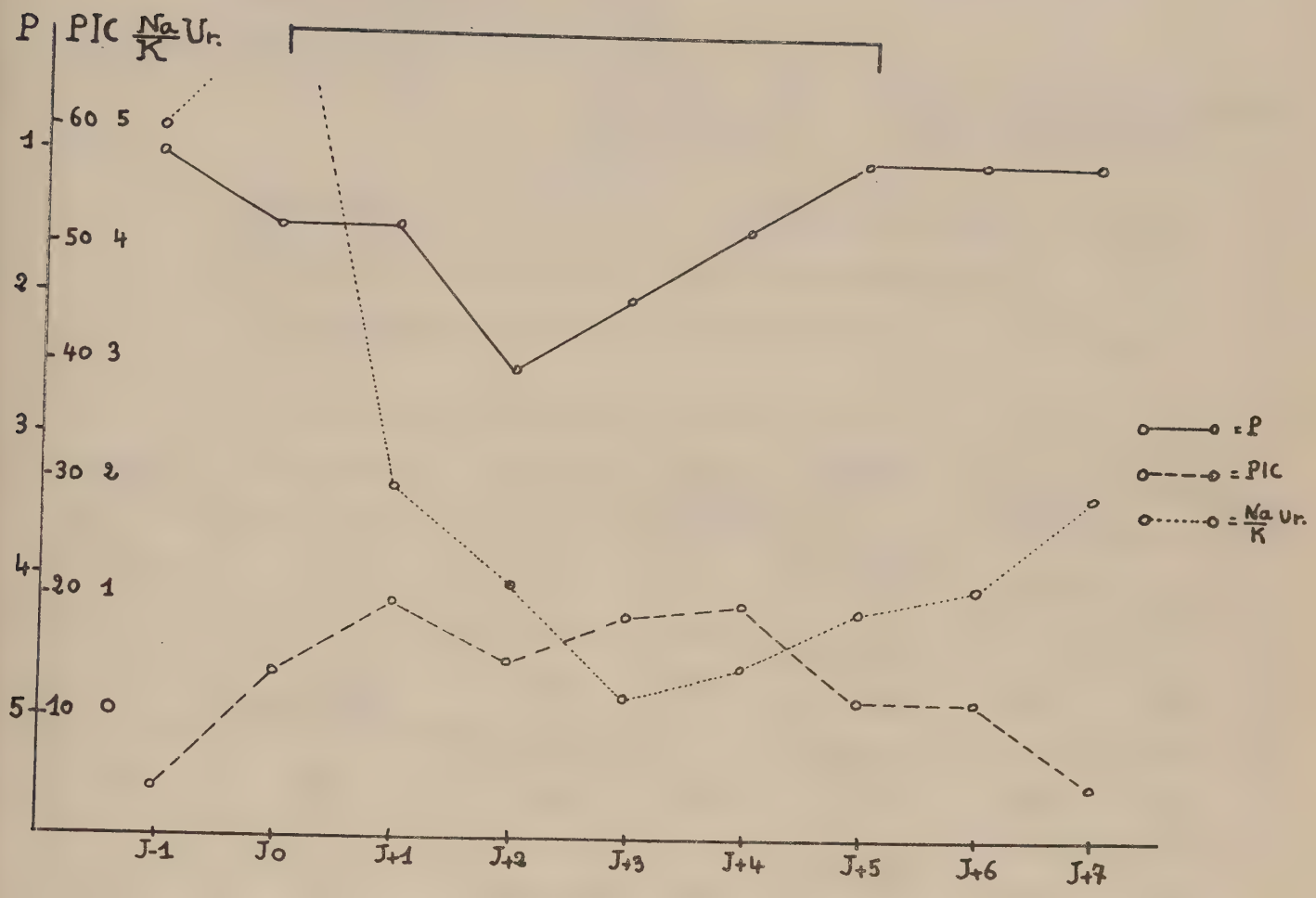


Fig. 12 : OBSERVATION N°10 : EVOLUTION

OBSERVATION N° 11 (Dossier n° 2712) Monsieur FE... Pierre, 31 ans

- Hospitalisation le 18.06.1972 pour comitialité B.J. gauche, iterative, sans généralisation.

- Antécédents : CIA de découverte fortuite.

- Examen neurologique : normal

- Bilan pratiqué : Rx crâne, Echo EEG, AC droite-EGF, FO-gamma } Tumeur rolando-prérolandique droite, parasagittale

- Intervention (J o) 28.06.1972 : Exérèse macroscopique subtotale

- Histologie : Astrocytome fibrillaire kystique stade II

- Corticothérapie : Synacthène : 0,75 mg/J, IM, de J -4 à J +10.

EVOLUTION	Conscience	Motricité	PIC mm Hg	Na Urin / K	Na Sg mEq/l	Diurèse l/J
J-1	P_1	N	7	50,5 / 41 = 1,25	135	1,5
Jo	P_{1-2} somnolent	N	22	92,5 / 67 = 1,38	138	0,7
J+1	P_1	Parésie main gche.	15	62 / 51 = 1,21	133	2,2
J+2	P_1	Parésie MSG	21	79,5 / 66,5 = 1,19	136	1,9
J+3	P_1	Id.	15	48 / 73,5 = 0,65	134	1,5
J+4	P_1	Id.	17	53 / 70 = 0,75	138	1,4
J+5	P_1	Déficit MSG ↘	19	113,5 / 46 = 2,59	141	1.
J+6	P_1	Id.	18	89 / 64 = 1,39	141	1,1
J+7	P_1	Déficit #0	17	147,5 / 57 = 2,58	137	1,4

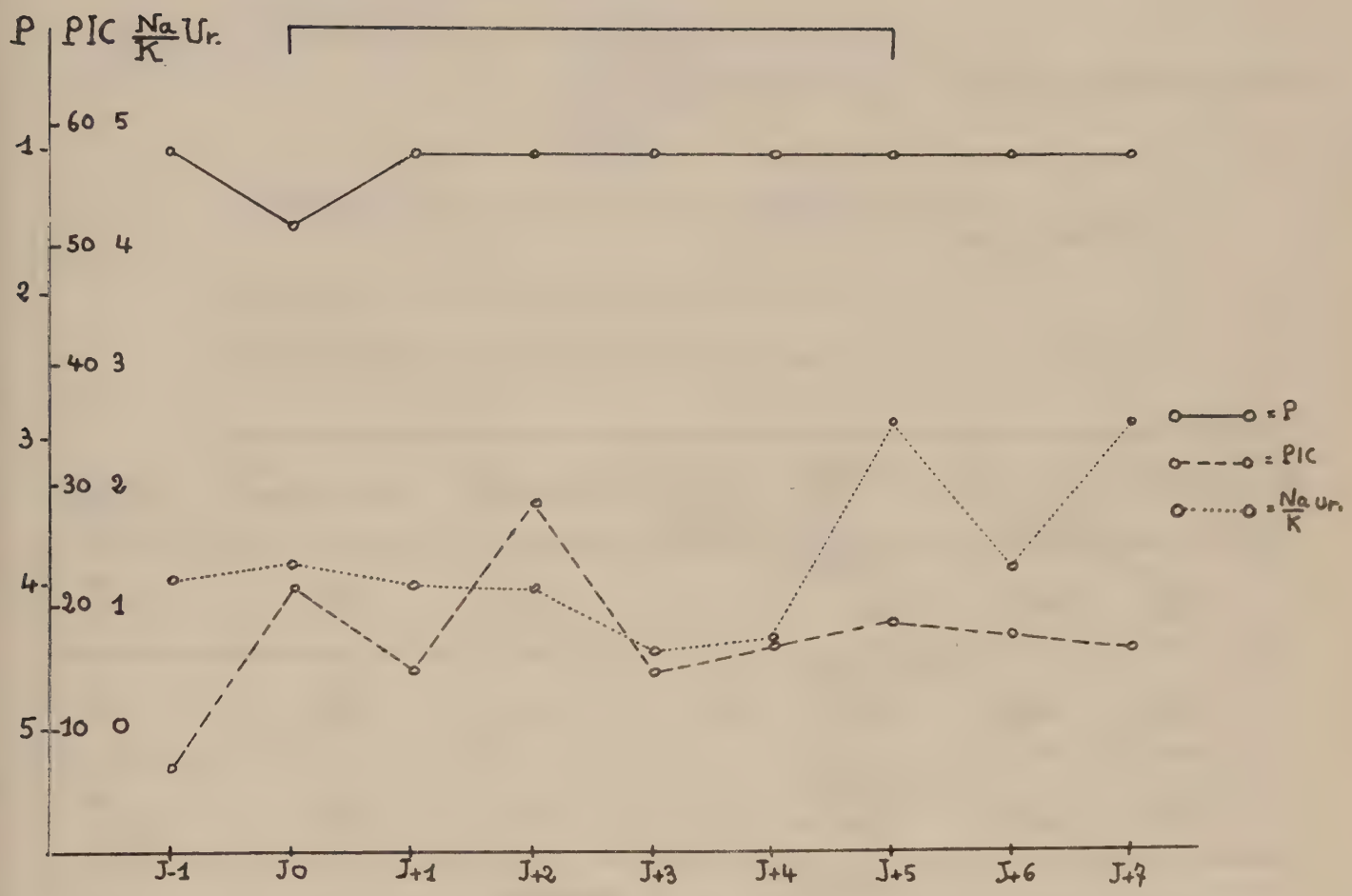


Fig. 13 : OBSERVATION N°11 : EVOLUTION

OBSERVATION N° 12 (Dossier n° 3426) Monsieur CA... Cataldo, 41 ans

- Hospitalisation le 15.09.1972 pour comitialité B.J. brachiale droite évoluant depuis 1 an. Pas d'ATCD.

- Examen neurologique : normal

- Bilan pratiqué : Rx crâne, Echo EEG, Gamma-scintigraphie, AC gauche, FO — Tumeur rolandique gauche

- Intervention (J o) 28.09.1972 : Ponction du kyste
  Biopsie de la tumeur murale

- Histologie : Astrocytome kystique stade II

- Corticothérapie : Synacthène : 0,75 mg/J, IM, de J o à J +30.

EVOLUTION	Conscience	Motricité	PIC mm Hg	Na Urin / K	Na Sg mEq/l	Diurèse l/J
J-1	P1	N	4	83/69 : 1,20	140	1,6
Jo	P1	N	12	52,5/75 : 0,79	140	1,2
J+1	P1	N	5	86/31,5 : 2,73	141	2,5
J+2	P1	Parésie dis. taie du MSD	8	58/39 : 1,48	134	2,3
J+3	P1	Id.	14	38/39 : 0,97	132,5	1,7
J+4	P1	Id.	16	60/62 : 0,96	137	1,1
J+5	P1	Déficit ↓	13	28/54 : 0,51	136	1.
J+6	P1	Déficit #0	6	29,5/39 : 0,75	139	1,1
J+7	P1	N	9	40,5/34 : 1,19	137	1,7

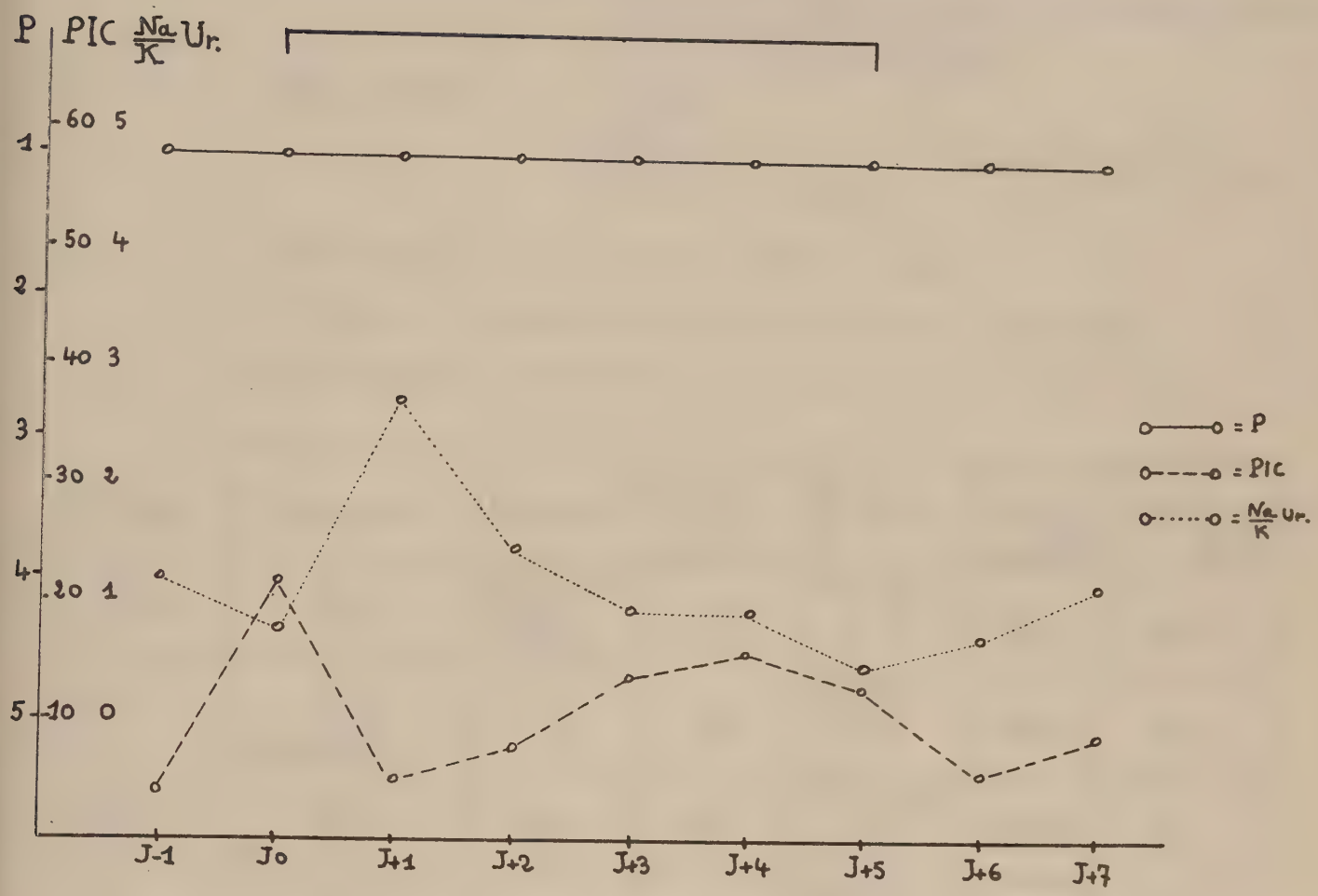


Fig. 14 : OBSERVATION N°12 : EVOLUTION

OBSERVATION N° 13 (Dossier n° 3037) Monsieur PA... Raymond, 49 ans

- Hospitalisation le 23.11.1972 pour hémiparésie gauche évoluant depuis 2 mois.
- Antécédents : Broncho-pneumopathie avec abcès pulmonaire (1967)
- Examen neurologique : Conscience normale
  hémiparésie gauche prédominant au membre supérieur
  + parésie faciale gauche
  Baisse de l'acuité visuelle
- Bilan pratiqué : Rx crâne, Echo EEG, AC droite, Gamma-scintigraphie, FO → Tumeur frontale droite
- Intervention (J o) 19.12.1972 : Exérèse totale
- Histologie : Métastase d'un carcinome d'origine indéterminée.
- Corticothérapie : Synacthène : 0,75 mg/J, IM, de J -15 à J +20.

EVOLUTION	Conscience	Motricité	PIC mmHg	Na Urin / K	Na Sg mEq/l	Diurèse l/j
J-1	P_1	1/2 Parésie G MS>MI + P.FG	10	71,5/20 = 3,55	141	2,5
Jo	$P_{1.2}$ Somnolent	Id.	15	83/27 = 3,07	141	2,1
J+1	Id. $P_{1.2}$	Id.	25	97,5/47 = 2,07	134,5	1,9
J+2	P_1	Id.	25	97/61 = 1,59	137	1,8
J+3	P_1	Id.	30	46/31 = 1,48	139	2,1
J+4	P_1	Parésie MSG PF #0	25	35/35 = 1	135	2.
J+5	P_1	Parésie MSG #0	20	72/32 = 2,25	138	1
J+6	P_1	N	15	39,5/17 = 2,32	134,5	1,5
J+7	P_1	N	14	56/13 = 4,30	140	4

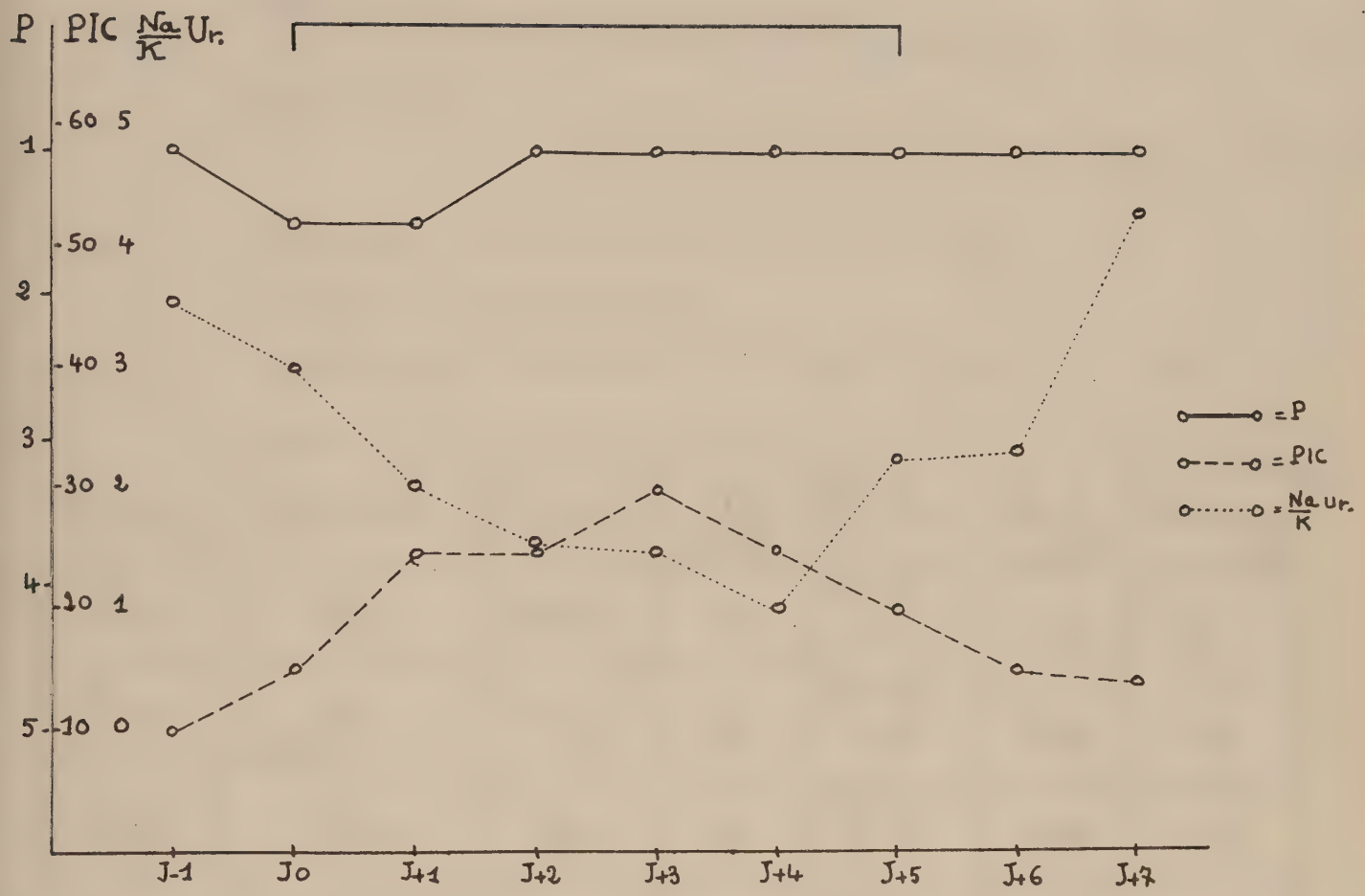


Fig. 15 : OBSERVATION N°13 : EVOLUTION

OBSERVATION N° 14 (Dossier n° 3207) Madame VI... Jeanine, 47 ans

- Hospitalisation le 15.03.1973 pour comitialité généralisée d'apparition récente.
- Antécédents : plusieurs années : céphalées persistantes
  1970 : hystérectomie pour fibrome
  1971 : lithiase biliaire traitée médicalement
- Examen neurologique : conscience normale
  aphasie mixte prédominant sur l'expression
- Bilan pratiqué : Rx crâne, Echo EEG, AC gauche, FO } Tumeur temporale postérieure gauche
- Intervention (J o) 22.03.1973 : Exérèse biopsique
- Histologie : Oligodendroglione.
- Corticothérapie : Synacthène : 0,75 mg/J, IM, de J -6 à J +30.

EVOLUTION	Conscience	Motricité	PIC mmHg	Na Urin / K	Na Sg mEq/l	Diurèse l/J
J-1	P_1	Aphasie E.	20	73/55 = 1,43	141	1.
Jo	P_2 Agitée.	Id.	18	34/26 = 1,30	143	0,8
J+1	$P_{1.2}$	Id.	15	58/23 = 2,56	139	1,8
J+2	P_1	Id.	20	81/43. = 1,88	138	3,2
J+3	P_1	Id.	24	36,5/39 = 0,93	134	1,9
J+4	P_1	Id.	22	46,5/38 = 1,22	140	1,5
J+5	P_1	Id.	25	73/61 = 1,20	141	1.
J+6	P_1	Aphasie ↘	16	47/43 = 1,09	141	1
J+7	P_1	Id.	8	59,5/77 = 0,76	139	0,6

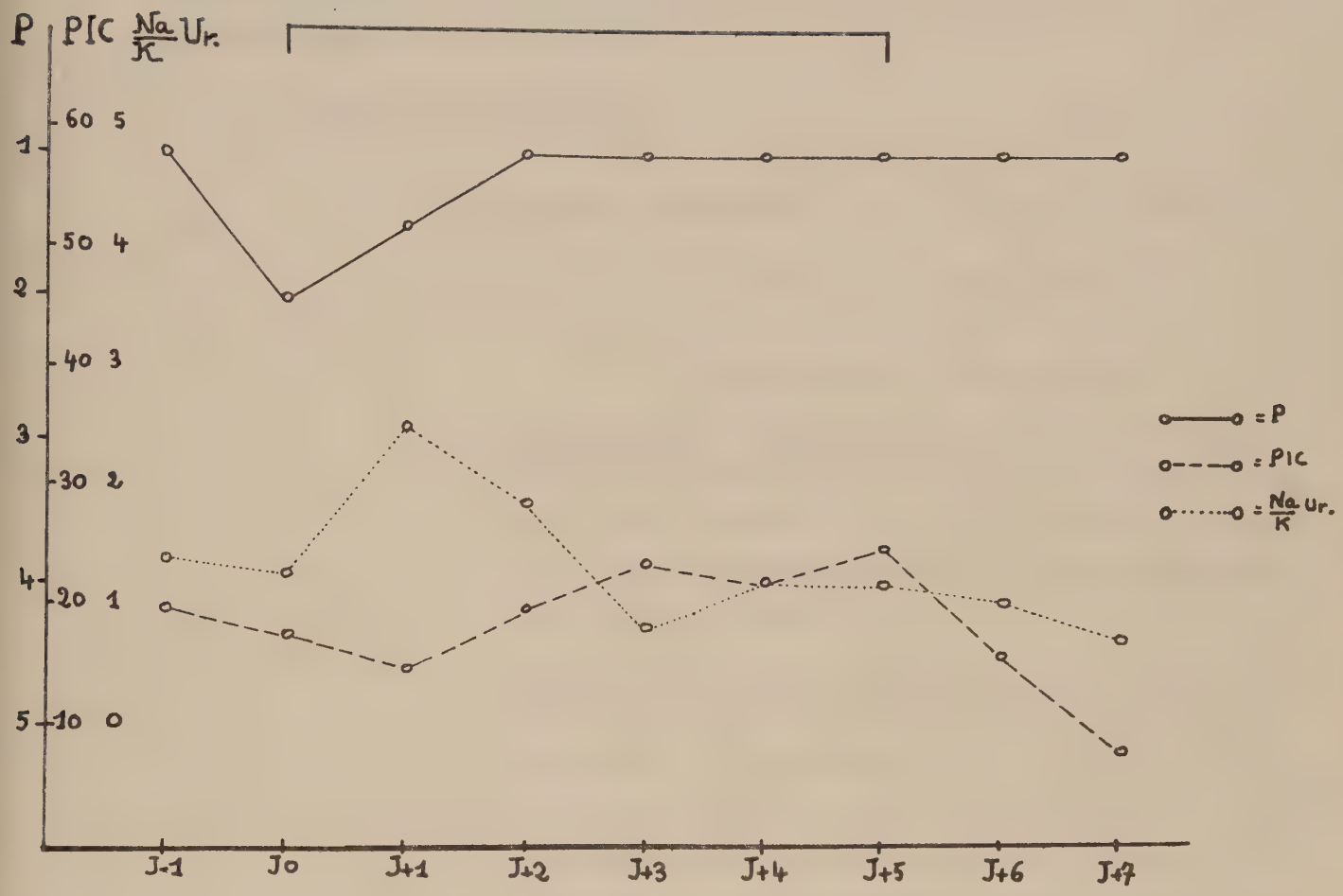


Fig. 16 : OBSERVATION N° 14 : EVOLUTION

2) Décours de la Conscience, de la Pression intracrânienne et rapport Na/K urinaire dans les 7 jours post-opératoires

L'évolution post-opératoire des différentes données testées nous permet, dans tous les cas, de constater un certain nombre de faits, et ceci indépendamment de tout traitement.

a- Décours de la Conscience (P)

* Tendance à l'aggravation dans 64 % des cas (9 malades sur 14)

  ° précoce : - J o dans 8 cas (observations N° 4, 5, 6, 8, 10, 11, 13, 14).
  - J +1 dans 1 cas (observation N° 1)

  ° peu marquée, n'entraînant jamais le coma, et ne dépassant pas même le stade de simple obnubilation (P_2), sauf dans l'observation N° 8, où le malade, obnubilé à J -1 (P_2), répondait juste aux ordres simples le soir de l'intervention (P_3).

  ° ne s'accentuant pas les jours suivants, sauf dans 1 cas (observation N° 10), où le malade, parfaitement conscient en pré-opératoire (P_1), présentait le soir de l'intervention une très légère obnubilation (P_{1-2}); se maintenait dans cet état pendant 24 heures, puis s'aggravait très discrètement le 2ème jour post-opératoire, répondant alors aux ordres simples, mais seulement à certains ordres complexes (P_{2-3}).

  ° régressive, sur un mode variable, avec retour à l'état initial en :
  - 1 jour : 1 cas (observation N° 11)
  - 2 jours : 4 cas (observations N° 1, 6, 13, 14)
  - 4 jours : 1 cas (observation N° 8)
  - 5 jours : 2 cas (observations N° 5, 10)

Notons que dans 1 cas (observation N° 4), l'amélioration de la conscience n'a pas permis un retour au niveau initial : le malade, parfaitement conscient à J -1 (P_1), obnubilé à J o (P_2), voit son état de conscience inchangé pendant 2 jours, avant de s'améliorer incomplètement en 24 heures (P_{1-2} à J +3) et demeurer stable les 4 jours suivants.

Au total donc, amélioration rapide, en 2 jours ou moins, dans plus de 50 % des cas.

Cette aggravation de la conscience nous apparaît indépendante de la simple somnolence post-opératoire habituelle, comme en témoignent les cas suivants, où certains malades ont vu leur état de conscience post-opératoire inchangé, voire même nettement amélioré.

* Etat de conscience inchangé dans 14 % des cas (observations N° 3 et 12)

* Amélioration nette de l'état de conscience dans 21 % des cas (observations N° 2, 7, 9)

- Chez ces 3 malades, on observait initialement dans 2 cas l'existence d'une obnubilation plus ou moins profonde (P_2 et P_{2-3}), et dans 1 cas (observation N° 2), l'existence d'un coma, caractérisé par la simple persistance d'un clignement à la menace (P_4).
- L'amélioration post-opératoire de ces malades s'est manifestée d'emblée, s'est effectuée par paliers, permettant le retour à un niveau de conscience strictement normal (P_1) dans 1 cas (observation N° 2), et ne laissant persister qu'une très légère obnubilation au 7ème jour post-opératoire (P_{1-2}), dans les deux autres cas.

b- Décours de la Pression intracrânienne (PIC)

Tout comme l'état de conscience, la pression intracrânienne présente certaines caractéristiques évolutives, indépendamment de toute expérimentation thérapeutique.

* PIC pré-opératoire, nous constatons d'emblée que les malades se répartissent en deux groupes :

1- PIC normale ou basse (inférieure à 15 mmHg) : dans 50 % des cas (observations N° 1,7,9,10,11,12,13)

2- PIC élevée (supérieure à 15 mmHg) : dans 50 % des cas (observations N° 2,3,4,5,6,8,14).
Cette hypertension intracrânienne oscille selon les cas entre 20 et 30 mm de mercure, soit environ 2 fois la PIC normale, sauf dans l'observation N° 8, où la PIC pré-opératoire atteint 45 mmHg.

* Evolution post-opératoire immédiate de la PIC (J o)

Il est intéressant de suivre cette évolution dans les deux groupes.

1- Sujets à PIC initiale normale ou basse (7 malades)

° Augmentation de la PIC dans 5 cas, soit 71 %
(observations N° 9, 10, 11, 12 et 13)

- n'excédant pas la normalité dans 3 cas (observations N° 9, 10, 13)
- se manifestant par une véritable hypertension intracrânienne, avec PIC à 22 mmHg, dans 2 cas (observations N° 11, 12)

° PIC inchangée dans 1 cas, soit 14 %
(observation N° 1)

° Diminution de la PIC, très discrète, dans 1 cas, soit 14 %
(observation N° 7)

Il semble donc que l'évolution immédiate de la pression intracrânienne, chez les sujets à pression initiale normale ou basse, se fasse vers une élévation relativement peu inquiétante.

2- Sujets à PIC initiale élevée (7 malades)

° Diminution de la PIC dans 5 cas, soit 71 %
(observations N° 2, 3, 5, 6, 14)
réduisant l'hypertension intracrânienne de manière très prononcée, soit de 10 mmHg ou plus dans 4 cas sur 5 (observations N° 2, 3, 5, 6)

° PIC inchangée dans 1 cas, soit 14 %
(observation N° 8)

° Augmentation de la PIC, extrêmement minime (2 mmHg) dans 1 cas, soit 14 %
(observation N° 4)

Nous serions tentés de dire que l'évolution post-opératoire de la PIC se fait différemment selon que les malades présentent ou non une hypertension intracrânienne pré-opératoire : les sujets à PIC initiale normale ou basse, ayant tendance à évoluer vers une hypertension intracrânienne discrète, les malades présentant une HIC pré-opératoire évoluant au contraire vers une diminution de celle-ci.

Toutes choses étant égales par ailleurs dans les deux groupes de malades (ablation d'un volume "parenchymateux" conséquent, réapplication du volet de crâniotomie, absence de drainage ventriculaire), il nous semble logique d'admettre que la réaction d'oedème cérébral précoce se manifeste autour du foyer opératoire dans les deux cas, entraînant chez les sujets à pression initiale normale une élévation rapide de la PIC, comme en témoigne la manométrie quelques heures après l'intervention ; cependant, dans le second groupe de malades, la réaction d'oedème survenant sur un cerveau préalablement hypertendu entraîne une importante fuite extra-durale de LCR, à travers les brèches de la dure-mère, recousue mais non étanche, comme nous pouvons le constater d'après les flacons de drainage extra-duraux et sous-cutanés qui ramènent, bien que fonctionnant par simple siphonage, de 250 à 500 cc d'un mélange de sang et de LCR dans les douze premières heures chez tous les malades de ce groupe. Il semble bien que la soupape ainsi créée abaisse considérablement le niveau de la PIC, et masque de cette manière la manifestation manométrique de la réaction oedémateuse précoce.

* Tendance à l'élévation momentanée de la PIC les jours suivants, quel qu'en soit le niveau initial

Cette élévation de la PIC, atteignant et dépassant la PIC initiale, se retrouve chez 11 malades sur 14, soit 79 % des cas (Observations N° 1, 2, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 14).

° Elle s'installe sur un mode variable

* soit régulièrement ou d'un seul tenant dans 7 cas (observations N° 1, 2, 5, 7, 8, 10, 13)

* soit après une phase, en règle courte, d'involution, dans 4 cas (observations N° 6, 11, 12, 14)

° Elle atteint le maximum de sa valeur plus ou moins précocément

- J +1 dans 4 cas (observations N° 1, 2, 5, 10)
- J +2 dans 3 cas (observations N° 7, 8, 11)
- J +3 dans 1 cas (observation N° 13)
- J +4 dans 2 cas (observations N° 6, 12)
- J +5 dans 1 cas (observation N° 14)

* soit donc du 1er au 4ème jours post-opératoires.

° Il s'agit dans tous les cas d'une véritable hypertension intracrânienne (PIC supérieure à 15 mmHg), quelle que soit la pression initiale, et dont la valeur se situe :

- entre 15 et 20 mmHg : dans 3 cas (observations N° 7,10,12)
- entre 20 et 30 mmHg : dans 4 cas (observations N° 2,11,13,14
- entre 30 et 40 mmHg : dans 3 cas (observations N° 1,5,6)
- supérieure à 40 mmHg : dans 1 cas (observation N° 8)

Il s'agit donc d'une hypertension intracrânienne qui, lorsqu'elle se développe, demeure le plus souvent égale ou inférieure au double de la PIC normale (64 % des cas), mais qui s'avère sérieuse dans 36 % des cas.

° Cette HIC se maintient à peu près en plateau pendant 2 à 3 jours chez 6 malades sur 11, soit 55 % des cas (observations N° 1,7,8,10,12,14) ou bien régresse, soit d'un seul tenant, soit en lysis, dès que le maximum de sa valeur est atteint, chez les 5 autres malades.

° Cette HIC post-opératoire est régressive dans tous les cas, sauf dans l'observation N° 8 (persistance de l'HIC liée à l'existence d'une métastase controlatérale), permettant le retour à une PIC normale dans 7 cas sur 10, soit 70 % (observations N° 1,2,7,10,12,13,14) et laissant une HIC modérée dans les 3 autres cas (observations N° 5, 6, 11).

Notons enfin que dans 3 cas, l'évolution a été marquée par une baisse régulière de la PIC, d'un seul tenant dans 2 cas (observations N° 3,4)

sur un mode ondulant avec brusque poussée d'HIC transitoire dans le dernier cas (observation N° 9), cette élévation inattendue de la PIC pouvant être liée à l'important encombrement trachéo-bronchique présenté par le malade ce jour précis.

c- Décours du rapport Na/K urinaire

La valeur initiale, pré-opératoire du rapport Na/K (J -1) apparaît supérieure à l'unité chez 10 sujets sur 14, soit 71 % (observations N° 1, 3, 5, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14).

L'évolution post-opératoire de ce rapport est marquée dans tous les cas par une baisse rapide et plus ou moins importante, avec négativation dans 7 cas sur 10, soit 70 % des malades (observations N° 3,5,9,10, 11, 12, 14).

Pour l'ensemble des malades ayant présenté un rapport Na/K pré-opératoire positif, la valeur la plus basse obtenue dans les suites opératoires, se situe le plus souvent (80 % des cas) du 2ème au 4ème jour (observations N° 1, 3, 5, 9, 10, 11, 13, 14).

Le rapport tend ensuite à s'élever et à se normaliser les jours suivants : normalisation définitive du rapport chez 5 des 7 malades ayant présenté une négativation post-opératoire (observations N° 3, 5, 10, 11, 12).

Il nous semble intéressant de remarquer que la normalisation du rapport Na/K urinaire, qu'elle soit suivie ou non d'une rechute provisoire, s'effectue en moyenne en 2 à 4 jours.

En conclusion, nous pouvons dire que la considération de l'allure évolutive post-opératoire des trois données testées (conscience, PIC, rapport Na/K urinaire) nous permet de leur attribuer un certain nombre de caractéristiques, apparemment indépendantes de la thérapeutique, et représentant, chez nos 14 malades, un mode relativement univoque de réaction à l'agression cérébrale.

1°) Du point de vue de la conscience : tendance à l'aggravation précoce, en règle peu marquée, ne se majorant pas, rapidement régressive.

2°) Du point de vue de la PIC : évolution post-opératoire immédiate (J o) marquée par une tendance à l'élévation ou à la baisse selon que les malades présentent une PIC pré-opératoire normale, ou au contraire une HIC initiale. Dans tous les cas, tendance au développement ultérieur d'une véritable HIC, ne dépassant pas dans les 2/3 des cas, le double de la valeur normale, se maintenant en moyenne 2 à 3 jours, et régressant en quelques jours.

3°) Le rapport Na/K urinaire : le plus souvent supérieur ou égal à l'unité en pré-opératoire, tend à baisser en période post-opératoire, atteint sa valeur la plus basse du 2ème au 4ème jour, se négativant même dans 70 % des cas, ce qui témoigne d'un hyperaldostéronisme, et tend ensuite à se normaliser en 2 à 4 jours.

Nous avons traduit ces quelques constatations sous forme de deux schémas, le premier (figure 17) représentant un tableau dans lequel s'inscrit la valeur numérique moyenne et quotidienne de chaque critère testé pour l'ensemble des 14 malades ; le second (figure 18), représentant la courbe évolutive type de chacun de ces trois critères.

Ces quelques conclusions nous permettent de mieux appréhender certains aspects sous lesquels se manifeste vraisemblablement l'oedème cérébral post-opératoire, et nous serviront de guides dans l'analyse comparative des résultats de notre expérimentation.

	P	PIC	$\frac{Na}{K}$ Ur.
J-1	1,53	18,20	2,07
J0	1,88	17,57	2,18
J+1	1,71	21,06	1,58
J+2	1,53	20,71	1,88
J+3	1,42	22,14	1,21
J+4	1,35	19,85	0,95
J+5	1,21	19,57	1,52
J+6	1,14	16,28	1,56
J+7	1,14	17,78	2,38

Fig. 17 : TABLEAU DES VALEURS MOYENNES DE LA CONSCIENCE, DE LA PIC et DU RAPPORT Na/K Ur.

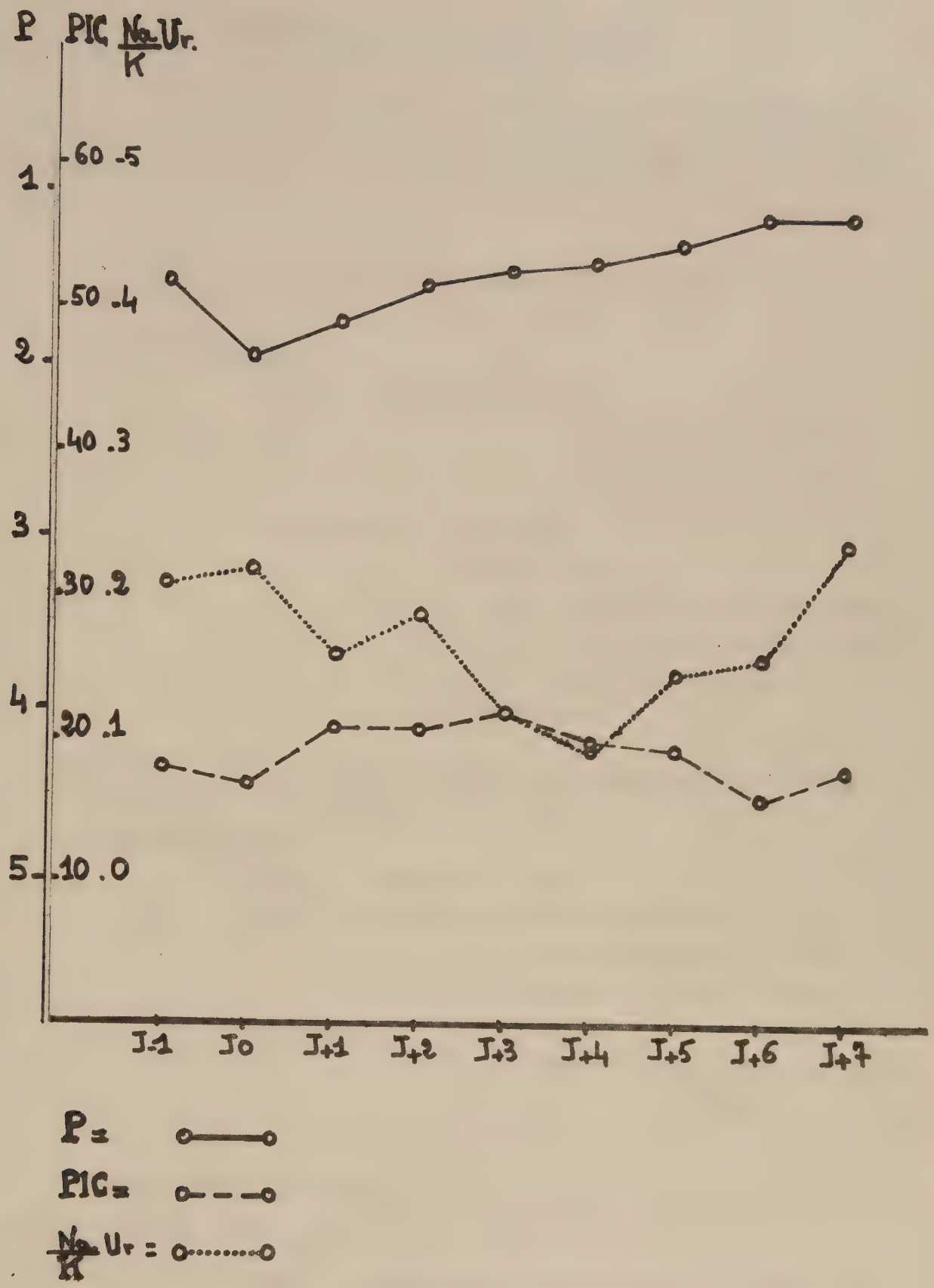


Fig. 18 : EVOLUTION TYPE DE LA CONSCIENCE, DE LA PIC et DU RAPPORT Na/K Ur.

3) Répartition des malades en deux lots

A ce stade de l'analyse des résultats, nous avons obtenu la signification du code utilisé pour occulter la nature exacte des drogues pendant leur administration. Ceci nous a permis de répartir nos 14 malades en deux lots :

a- Lot des 7 malades traités par l'aldadiène potassique
(observations N° 1, 2, 4, 7, 10, 11, 14)

Caractéristiques :

* Sexe : 4 femmes et 3 hommes
* Age : de 31 à 59 ans - de 30 à 40 ans : 2 sujets
  - de 40 à 50 ans : 3 sujets
  - de 50 à 60 ans : 2 sujets
* Affections : - méningiomes : 2
  - gliomes bénins : 3
    dont 1 astrocytome kystique stade I
    1 astrocytome kystique stade II
    1 oligodendrogliome
  - glioblastomes : 2

b- Lot des 7 malades soumis au placebo et servant de sujets témoins
(observations N° 3, 5, 6, 8, 9, 12, 13)

Caractéristiques :

* Sexe : 6 hommes et 1 femme
* Age : de 41 à 66 ans - de 40 à 50 ans : 2 sujets
  - de 50 à 60 ans : 4 sujets
  - plus de 60 ans : 1 sujet
* Affections : - méningiomes : 2
  - gliome bénin : 1 (astrocytome kystique stade II)
  - métastases : 4

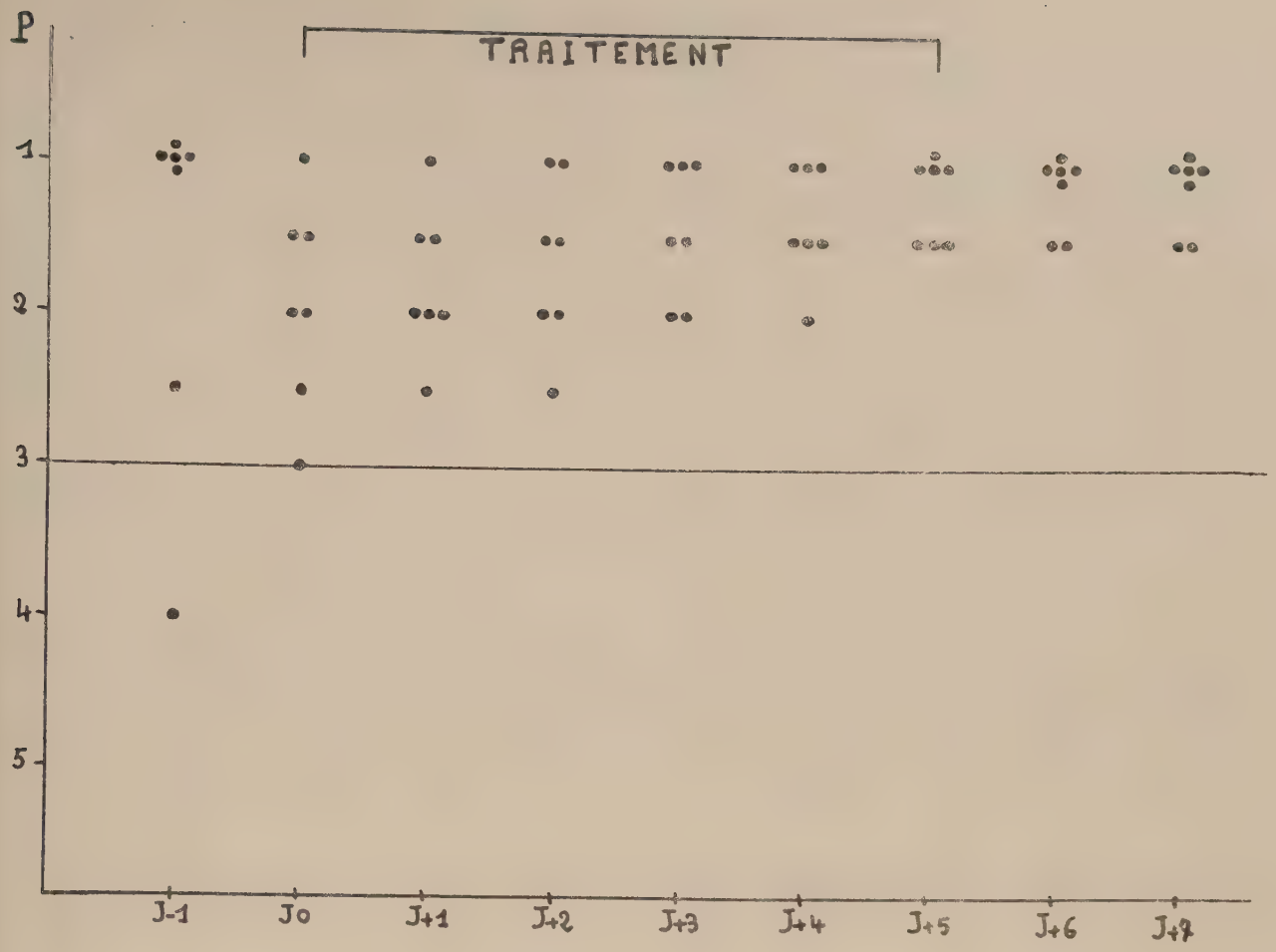
Nous constatons d'emblée que ces deux séries de malades se distinguent l'une de l'autre par un certain nombre de points :

* Sexe : la répartition est relativement homogène dans le lot des malades traités, alors qu'il existe une prédominance masculine quasi totale dans le lot témoin. Il ne nous semble pas que cette différence puisse intervenir comme agent susceptible de fausser les résultats obtenus.

* Age : il existe en effet une très nette différence dans l'âge moyen des deux groupes, dont la valeur est de 45,4 ans dans le lot traité, et de 53,7 ans dans celui des sujets témoins.
Il semble que le 2ème groupe puisse prêter plus aisément le flanc à une éventuelle poussée d'oedème cérébral post-opératoire (métabolisme cellulaire moins actif, sensibilité plus grande à l'anoxie et à l'hypercapnie, terrain cardiovasculaire, respiratoire, rénal et endocrinien moins résistant).

* Affection causale : celle-ci semble également intéressante à considérer dans les deux groupes de malades, non seulement d'un point de vue quantitatif, sous l'angle du rapport Tumeurs malignes/Tumeurs bénignes, où il apparaît déjà une nette différence, avec un rapport de 2/5 dans le 1er groupe, soit 0,4, et de 4/3 dans second, soit 1,3, mais également d'un point de vue qualitatif, en soulignant la présence de 4 métastases sur 7 tumeurs dans le second groupe, alors qu'il n'existe que 2 glioblastomes dans le premier. Dans ce cas également, le type de la tumeur semble pouvoir jouer un rôle sur l'oedème cérébral post-opératoire, quand on connaît l'importance de la stroma-réaction des métastases.

La répartition des malades en deux groupes distincts nous permet dès lors de reprendre les schémas évolutifs des trois critères testés, et de comparer l'évolution, de la conscience (figure 19), de la pression intracrânienne (figure 20) et du rapport Na/K urinaire (figure 21) du groupe des malades traités, par rapport à celui des malades témoins, en représentant dans chaque série de deux schémas la valeur limite normale du test étudié , sous forme d'une ligne continue, soit P_3 pour la conscience, 15 mm de mercure pour la PIC et 1 pour le rapport Na/K urinaire.



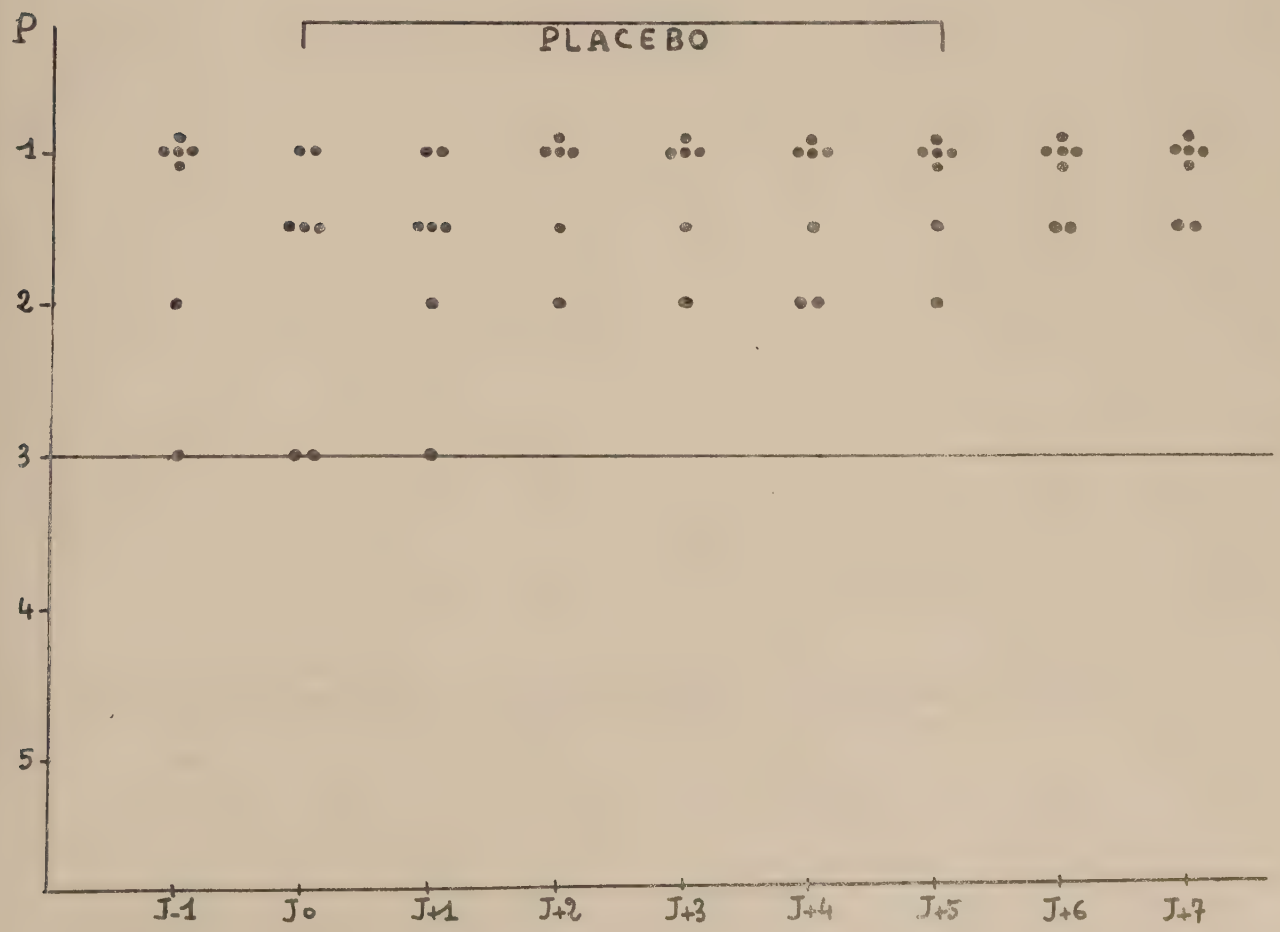


Fig. 19 : EVOLUTION DE LA CONSCIENCE DANS LES 2 LOTS

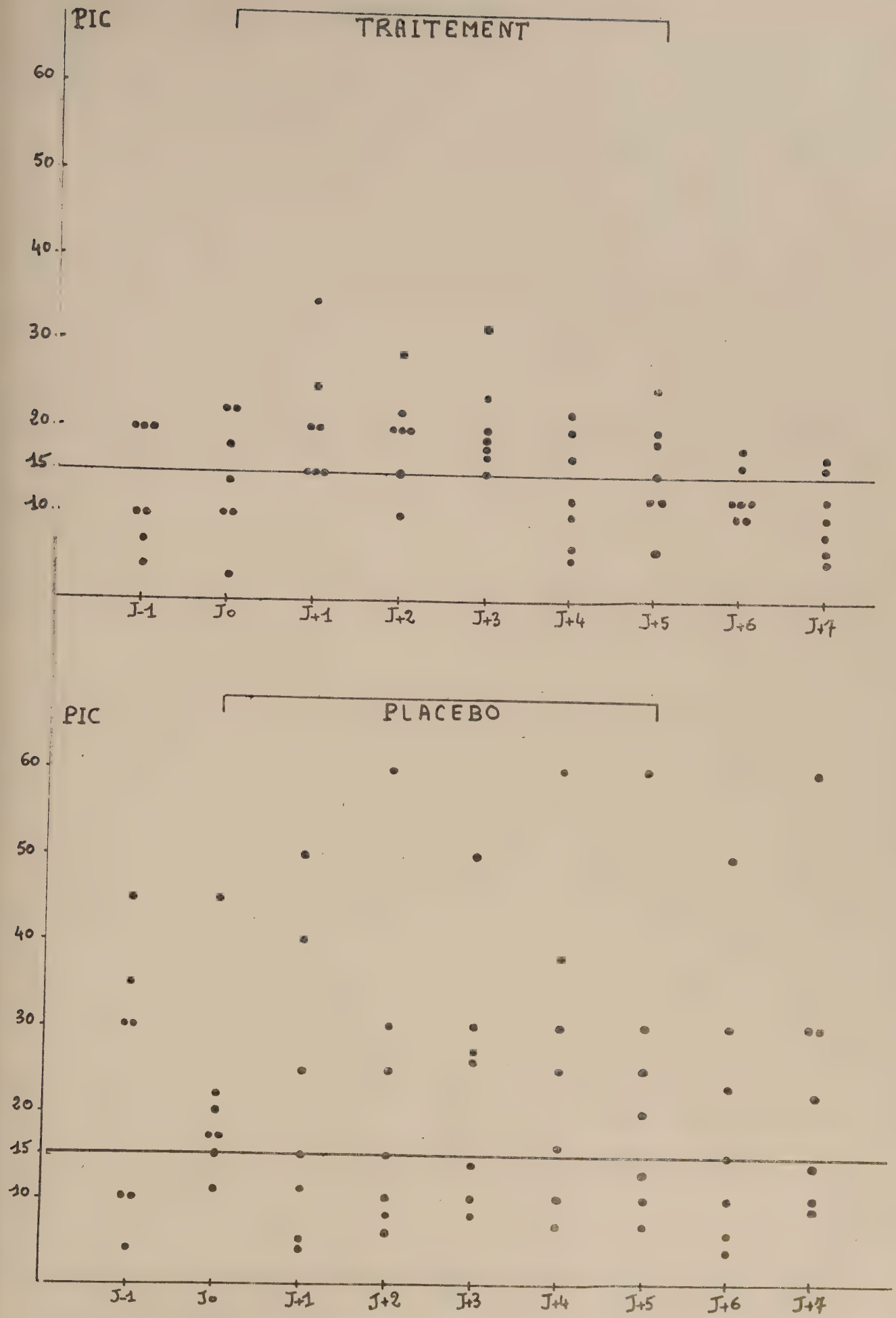
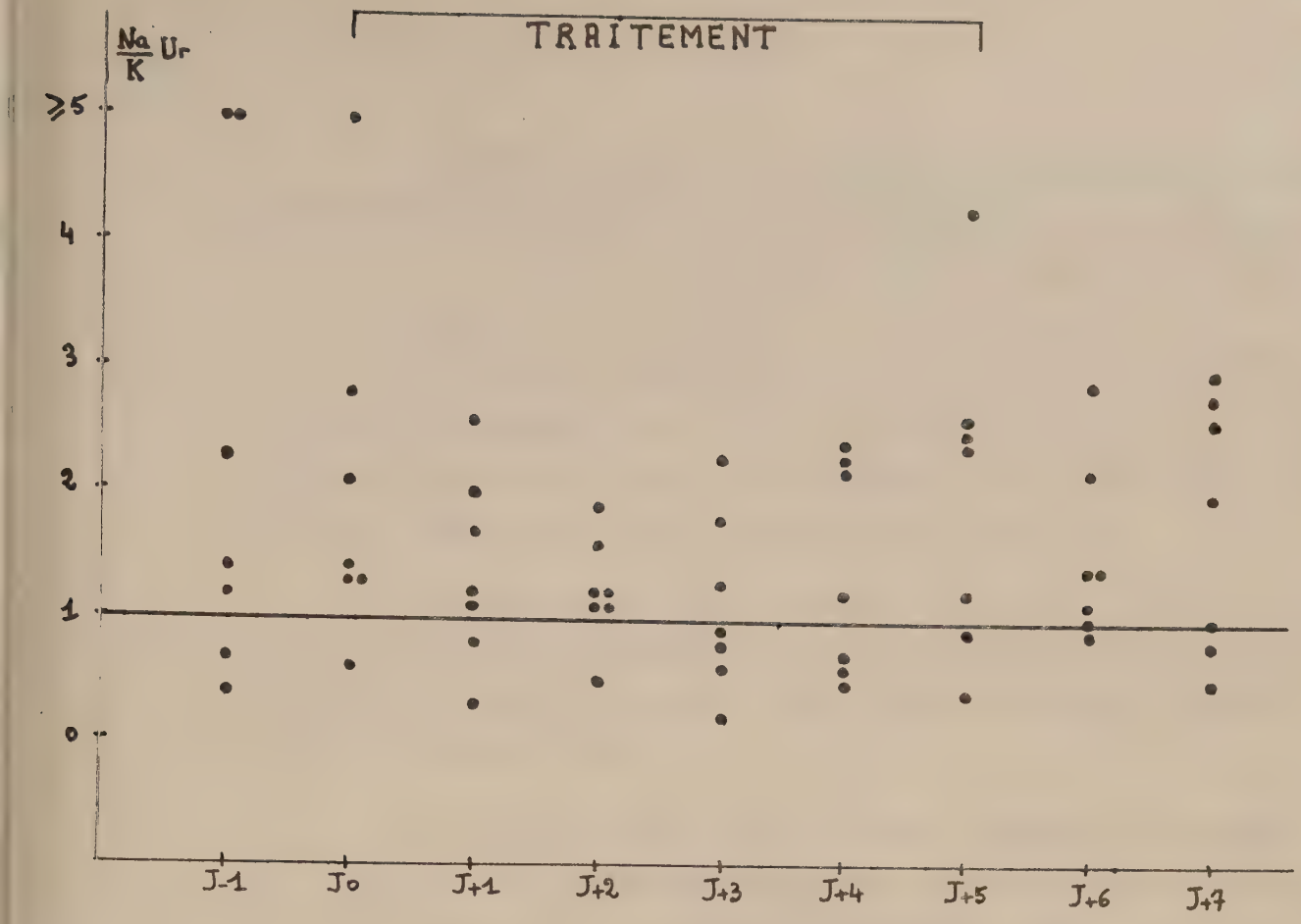


Fig. 20 : EVOLUTION DE LA PIC DANS LES 2 LOTS



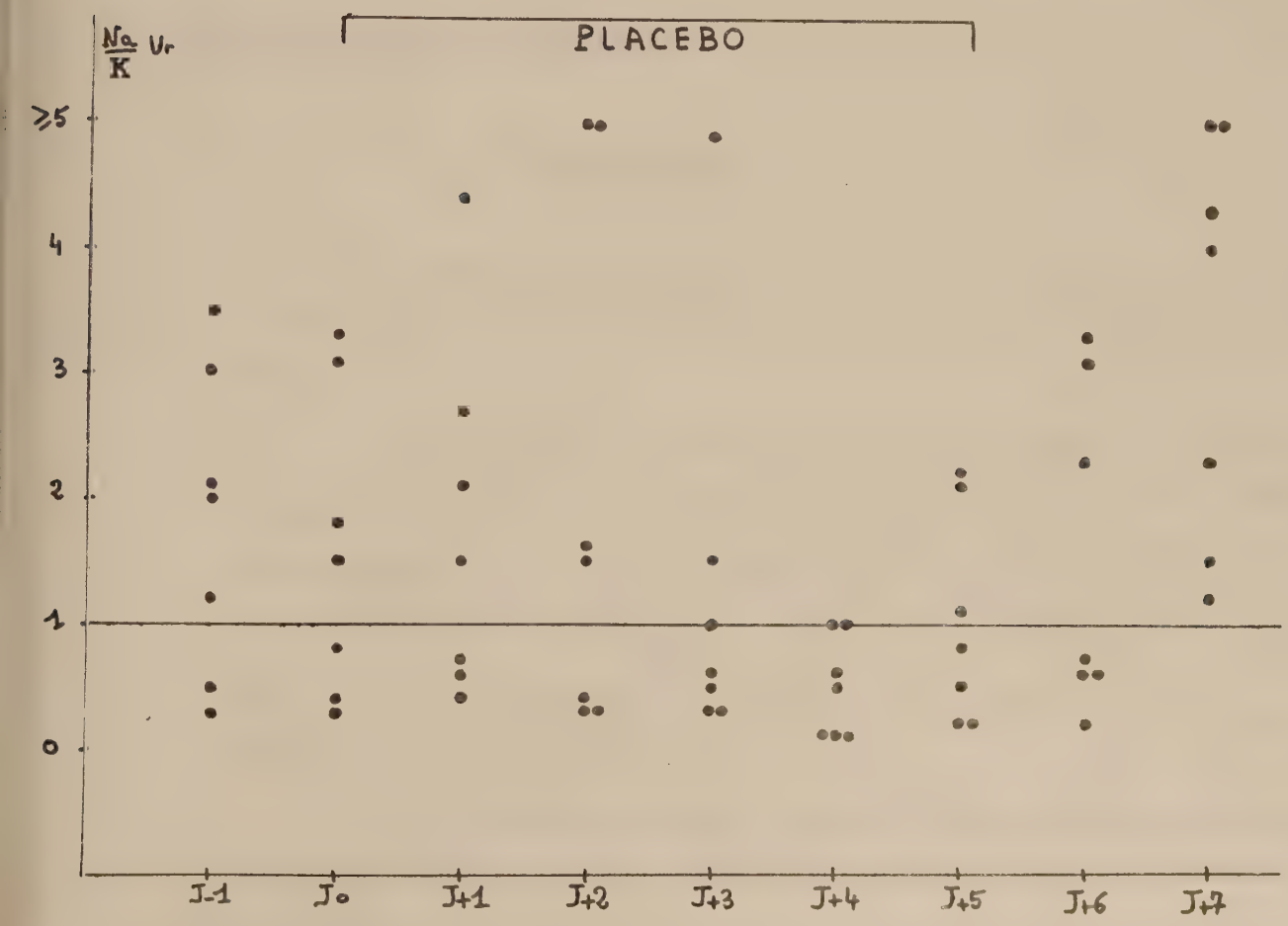


Fig. 21 : EVOLUTION DE Na/K Ur. DANS LES 2 LOTS

L'examen comparatif de la répartition quotidienne des différentes valeurs obtenues n'apporte que peu de renseignement s'il est fait à "l'oeil nu", et les conclusions qui en découlent ne peuvent être qu'intuitives.

Cependant, il semble que s'il n'existe pas de différence évidente en ce qui concerne l'évolution de la conscience dans les deux lots de malades, la répartition des valeurs de la PIC soit beaucoup plus homogène autour de la pression normale dans le groupe des malades traités que dans celui des sujets ayant subi l'administration de placebo.

Enfin, le rapport Na/K urinaire semble, dans les deux lots, présenter l'évolution type décrite dans le paragraphe précédent, avec cependant une chute moins prononcée, et une négativation moins fréquente dans le lot des malades traités.

Ces quelques impressions ne peuvent permettre de conclure, sans être étayées par une analyse statistique, qui seule autorise à affirmer que les différences observées sont significatives ou pas.

B - ANALYSE STATISTIQUE DES RESULTATS

1) Tests employés

a- En raison de la modicité de l'échantillonnage dans chaque groupe de malades (7), nous n'avons disposé que d'un nombre limité de tests statistiques.

Aussi avons-nous choisi d'étudier la moyenne m et l'écart-type s pour petits échantillons en nous référant aux "METHODES STATISTIQUES" de SCHWARTZ, où il est précisé que "l'observation d'une moyenne m sur un petit échantillon de n cas permet d'assigner à la moyenne inconnue μ l'intervalle de confiance à 5 % : $m \pm \frac{ts}{\sqrt{n}}$, s étant l'écart-type estimé sur l'échantillon, et t la valeur donnée par la table de t pour le nombre de degrés de liberté (n - 1) et le risque 5 %."

En ce qui concerne notre étude de deux groupes de 7 malades, t est donc égal, pour 6 ddl (7 - 1 degrés de liberté), avec le risque 5 %, à 2,447

d'après la table des t.

Le calcul de m, puis de $m \pm \frac{ts}{\sqrt{n}}$, c'est-à-dire dans notre étude $m \pm \frac{2,447\ s}{\sqrt{7}}$, soit $m \pm \frac{2,447\ s}{2,650}$, soit enfin $m \pm 0,93\ s$, permet de pratiquer, pour chacun des deux lots de 7 malades, soumis soit au traitement, soit au placebo, le tracé de la courbe évolutive des moyennes des données étudiées, ainsi que de leur dispersion autour de ces moyennes.

b- Cependant, la comparaison entre deux courbes homologues (représentant l'une le lot des malades traités, l'autre celui des malades témoins) n'est pas évidente à l'oeil nu du fait de l'importance des fluctuations statistiques.

Cet écueil dans l'interprétation des résultats obtenus nous a conduit à faire appel à un test de comparaison des moyennes de petits échantillons : (TEST t de STUDENT-FISCHER).

Toujours d'après SCHWARTZ "la comparaison entre deux moyennes mA et mB observées sur deux échantillons de nA et nB cas, dont l'un au moins est petit, est basée sur la valeur de : $t = \frac{mA - mB}{\sqrt{\frac{s^2}{nA} + \frac{s^2}{nB}}}$, où s^2 désigne l'estimation de la variance, supposée commune, par la formule :

$$s^2 = \frac{\sum (x - mA)^2 + \sum (x - mB)^2}{nA + nB - 2}$$

Si t est inférieur à la valeur lue dans la table de t pour ddl = nA + nB - 2, et le risque 5 %, la différence n'est pas significative ; dans le cas contraire, elle est significative, et le risque indiqué par la table pour la valeur de t trouvée, fixe le degré de signification.

Le test n'est utilisable que si le caractère étudié est distribué, dans les deux populations d'où proviennent les échantillons, selon des lois normales de même variance".

En ce qui concerne notre étude, et d'après ce qui précède, la comparaison des moyennes met donc en évidence une différence significative, si la valeur de t, pour 12 ddl (14 - 2 degrés de liberté), avec 5 % de risque, est égale ou supérieure à 2,179.

c- Nous avons enfin comparé les variances s^2 des trois données étudiées par le test F, dont le principe repose sur la comparaison de deux variances à partir de leur rapport : "soit deux échantillons de nA et nB mesures, extraites de deux populations à distribution normale. D'après les variances estimées sA^2 et sB^2, peut-on admettre l'hypothèse que les variances σA^2 et σB^2 des populations sont égales ?

Si cette hypothèse est vérifiée, le rapport $F = \frac{sA^2}{sB^2}$ doit rester compris entre les limites Fi (inférieure) et Fs (supérieure) pour le risque 5 %. S'il sort de cet intervalle, on peut conclure que les variances diffèrent significativement.

D'une manière générale, si lA et lB désignent les degrés de liberté (nA - 1) et (nB - 1), les limites de $F = \frac{sA^2}{sB^2}$ sont $Fi = \frac{1}{F^{lB}_{lA}}$ et $Fs = F^{lA}_{lB}$ ". (SCHWARTZ).

Dans le cas présent, la différence des variances est significative si leur rapport (de la plus grande à la plus petite) est supérieur à la valeur donnée par la table de F pour 6 et 6 degrés de liberté, soit 4,28.

Dans notre expérimentation, les calculs de la moyenne, de la variance, et de l'écart-type ont été effectués sur calculatrice Algotronic DIEHL.

2) Résultats statistiques

Après calcul quotidien de la moyenne, de la variance et de la dispersion, pour chaque donnée pendant les 9 jours d'évolution dans les deux lots de 7 malades, puis après estimation d'une éventuelle différence significative, entre les moyennes quotidiennes par le test t, et entre les variances quotidiennes par le test F, nous avons disposé les résultats sous forme de trois tableaux comparatifs :

- le premier tableau concerne l'appréciation du degré de conscience (figure 22)
- le second concerne celle de la valeur de la pression intracrânienne (figure 24)

- le troisième, celle de la valeur du rapport Na/K urinaire (figure 26)

tant chez les malades traités (colonne "traitement") que chez les sujets témoins (colonne "placebo").

Dans les neuf cases de chaque colonne, figurent successivement et de haut en bas les valeurs quotidiennes obtenues pour la moyenne m, la variance s^2, puis pour l'écart-type s, et la dispersion 0,93 s.

Deux colonnes supplémentaires, subdivisées chacune en 9 cases permettent en outre d'afficher les résultats du test t, puis du test F, sous forme de valeurs numériques calculées.

A la suite de chaque tableau, nous avons réalisé trois couples de courbes représentant, tant pour le lot traité (couleur rouge) que pour le lot témoin (couleur bleue), l'évolution de la valeur moyenne (traits pleins) et de la dispersion (traits pointillés), de l'état de conscience (figure 23), de la pression intracrânienne (figure 25) et du rapport Na/K urinaire (figure 27).

Enfin, deux tableaux récapitulatifs permettent de schématiser sous forme d'une croix les différences significatives observées par le test t (figure 28) et par le test F (figure 29).

En examinant d'une manière attentive les résultats de cette analyse statistique, et en reprenant de façon comparative le décours de la conscience, de la pression intracrânienne, et du rapport Na/K urinaire dans les deux lots de malades, il devient possible de faire un certain nombre de remarques et d'en tirer quelques conclusions (cf pages suivantes).

	TRAITEMENT	PLACEBO	Test t	Test F
J-1	m : 1,6423 Δ^2 : 1,3928 Δ : 1,1802 0,93Δ : 1,0975	1,4286 0,6190 0,7868 0,7317	0,3701	2,28
Jo	1,9286 0,4523 0,6725 0,6254	1,8333 0,8667 0,9310 0,8658	0,2038	1,92
J+1	1,7857 0,2381 0,4880 0,4538	1,6429 0,4761 0,6900 0,6417	0,4139	2,04
J+2	1,6429 0,3094 0,5562 0,5172	1,4286 0,3690 0,6075 0,5659	0,6372	1,2
J+3	1,4286 0,2023 0,4498 0,4183	1,4286 0,3690 0,6075 0,5659	0	1,8
J+4	1,3571 0,1429 0,3780 0,3515	1,3571 0,2263 0,4757 0,4414	0	1,57
J+5	1,2143 0,0714 0,2672 0,2484	1,2143 0,1547 0,3933 0,3657	0	2,14
J+6	1,1429 0,0595 0,2439 0,2268	1,1429 0,0595 0,2439 0,2268	0	1
J+7	1,1429 0,0595 0,2439 0,2268	1,1429 0,0595 0,2439 0,2268	0	1

Fig. 22 : RESULTATS COMPARATIFS CONCERNANT LA CONSCIENCE

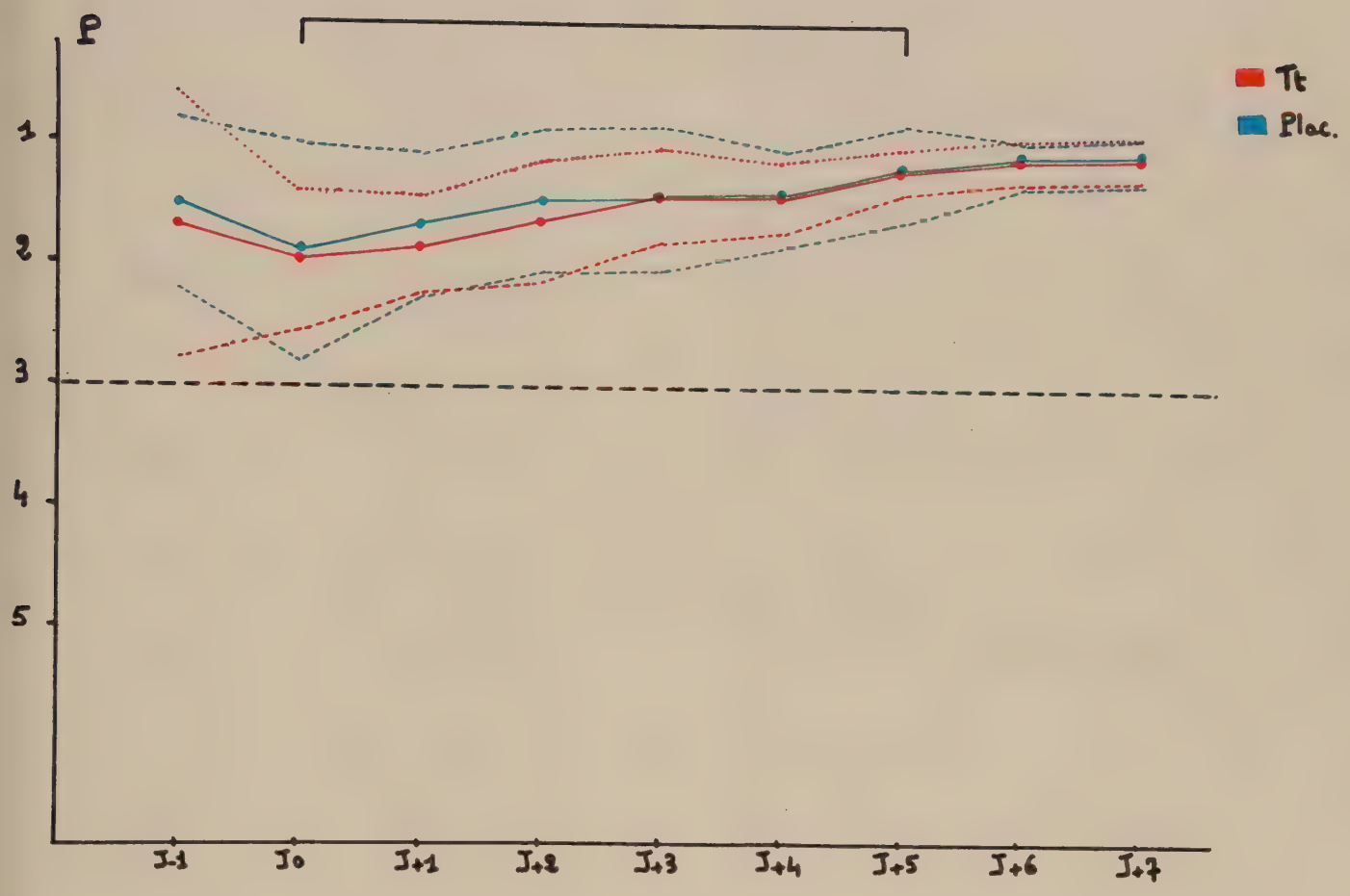


Fig. 23 : EVOLUTION COMPARATIVE DE LA CONSCIENCE

	TRAITEMENT	PLACEBO	Test t	Test F
J-1	m : 13,0000 Δ^2 : 47,0000 Δ : 6,8557 0,93Δ : 6,3758	23,4286 237,2849 15,4041 14,3258	1,5150	5,04
Jo	14,1429 49,4755 7,0339 6,5415	21,0000 124,3333 11,1505 10,3699	1,2740	2,54
J+1	20,7143 53,5711 7,3192 6,8068	21,4286 316,2850 17,7844 16,5394	0,0910	5,95
J+2	19,4286 34,6184 5,8837 5,4718	22,0000 360,3333 18,9824 17,6536	0,3169	10,4
J+3	20,7143 32,5711 5,7071 5,3076	23,5714 212,6198 14,5815 13,5607	0,4469	6,62.
J+4	13,1429 44,8089 6,6939 6,2253	26,5714 338,6199 18,4016 17,1134	1,6798	7,54
J+5	15,5714 39,6196 6,2944 5,8537	23,5714 325,6198 18,0449 16,7817	1,0254	8,22
J+6	12,8571 9,1435 3,0238 2,8121	19,7143 264,2378 16,2554 15,1175	1,0159	29
J+7	10,5714 21,9527 4,6854 4,3574	25,0000 314,3333 17,7294 16,4863	1,9273	14,9

Fig. 24 : RESULTATS COMPARATIFS CONCERNANT LA PIC

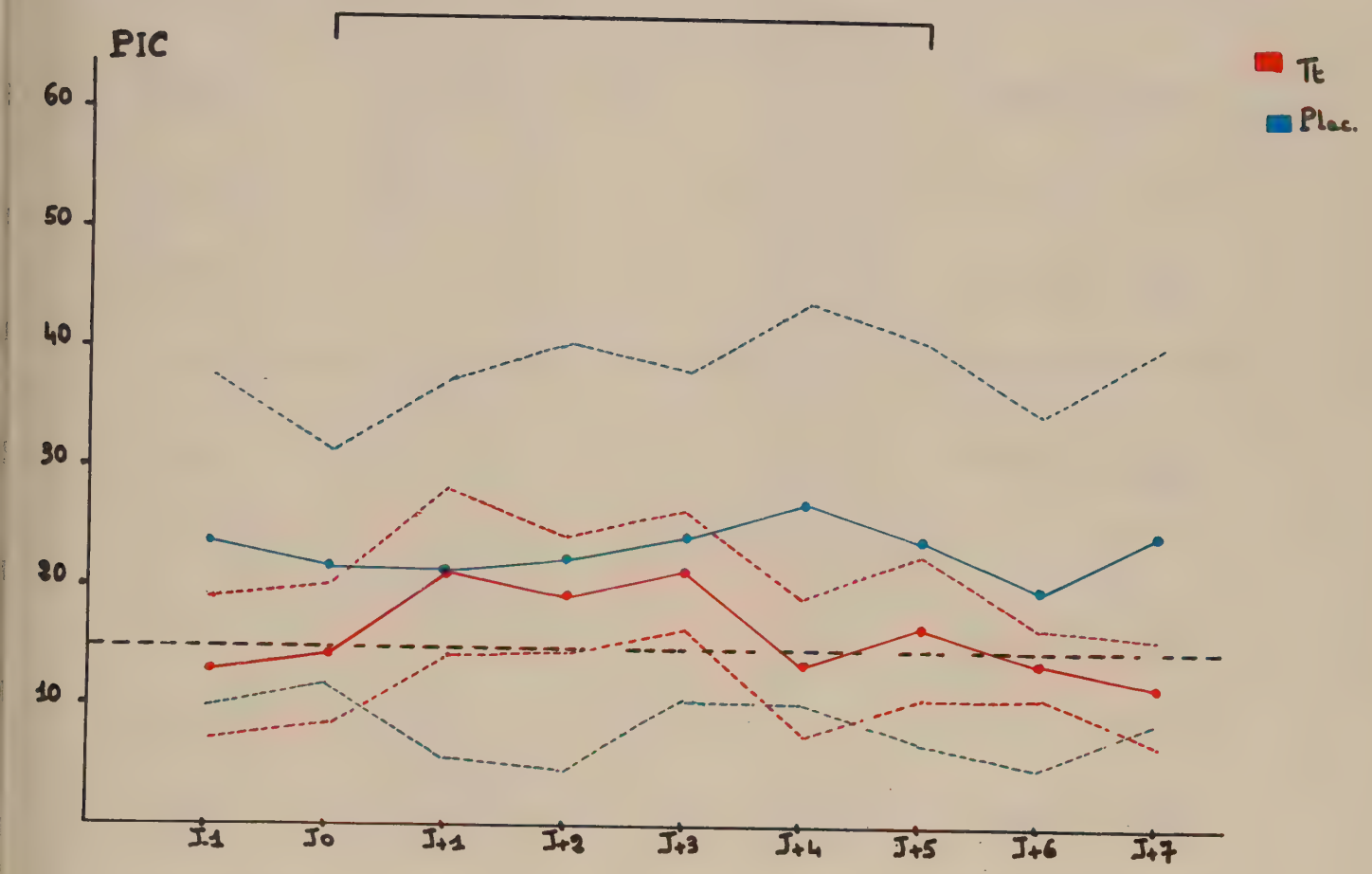


Fig. 25 : EVOLUTION COMPARATIVE DE LA PIC

	TRAITEMENT	PLACEBO	Test t	Test F
J-1	m : 2,3 2 4 3 Δ^2 : 3,9 3 1 2 Δ : 1,9 8 2 7 0,934 : 1,8 4 3 9	1,8 2 1 4 1,5 0 6 4 1,2 2 7 4 1,1 4 1 4	0,5283	2,6
Jo	3,7 6 0 0 3 3,1 4 7 6 5,7 5 7 4 5,3 5 4 3	1,6 0 8 6 1,4 6 6 1 1,2 1 0 8 1,1 2 6 0	0,8957	23,6
J+1	1,3 9 1 4 0,5 4 6 7 0,7 3 9 4 0,6 8 7 3	1,7 7 5 7 2,0 4 2 1 1,4 2 3 0 1,3 2 8 9	0,5850	3,78
J+2	1,2 2 1 4 0,1 8 6 8 0,4 3 2 2 0,4 0 1 9	2,5 5 8 6 8,9 9 8 8 2,3 9 8 8 2,7 8 9 8	1,0807	50
J+3	1,1 3 5 7 0,5 0 3 8 0,7 0 9 8 0,6 4 1 2	1,2 9 4 3 2,7 1 9 3 1,6 4 7 2 1,5 3 1 8	0,2166	5,42
J+4	1,4 1 8 6 0,7 2 7 1 0,8 5 2 7 0,7 9 3 0	0,4 9 2 9 0,1 5 5 8 0,3 9 4 7 0,3 6 7 1	2,4133	4,8
J+5	2,0 3 4 3 1,6 9 4 3 1,3 0 1 7 1,2 1 0 5	1,0 2 0 0 0,7 1 3 2 0,8 4 3 9 0,7 8 4 8	1,6016	2,38
J+6	1,5 7 1 4 0,5 1 8 2 0,7 1 9 9 0,6 7 0 5	1,5 6 0 0 1,7 4 5 4 1,3 2 1 1 1,2 2 8 6	0,0185	3,38
J+7	1,8 2 0 0 1,0 8 8 4 1,0 4 3 3 0,9 7 0 2	3,9 4 5 7 3,0 9 4 9 2,6 6 3 6 2,4 7 7 1	1,8202	6,55

Fig. 26 : RESULTATS COMPARATIFS CONCERNANT LE RAPPORT Na/K Ur.

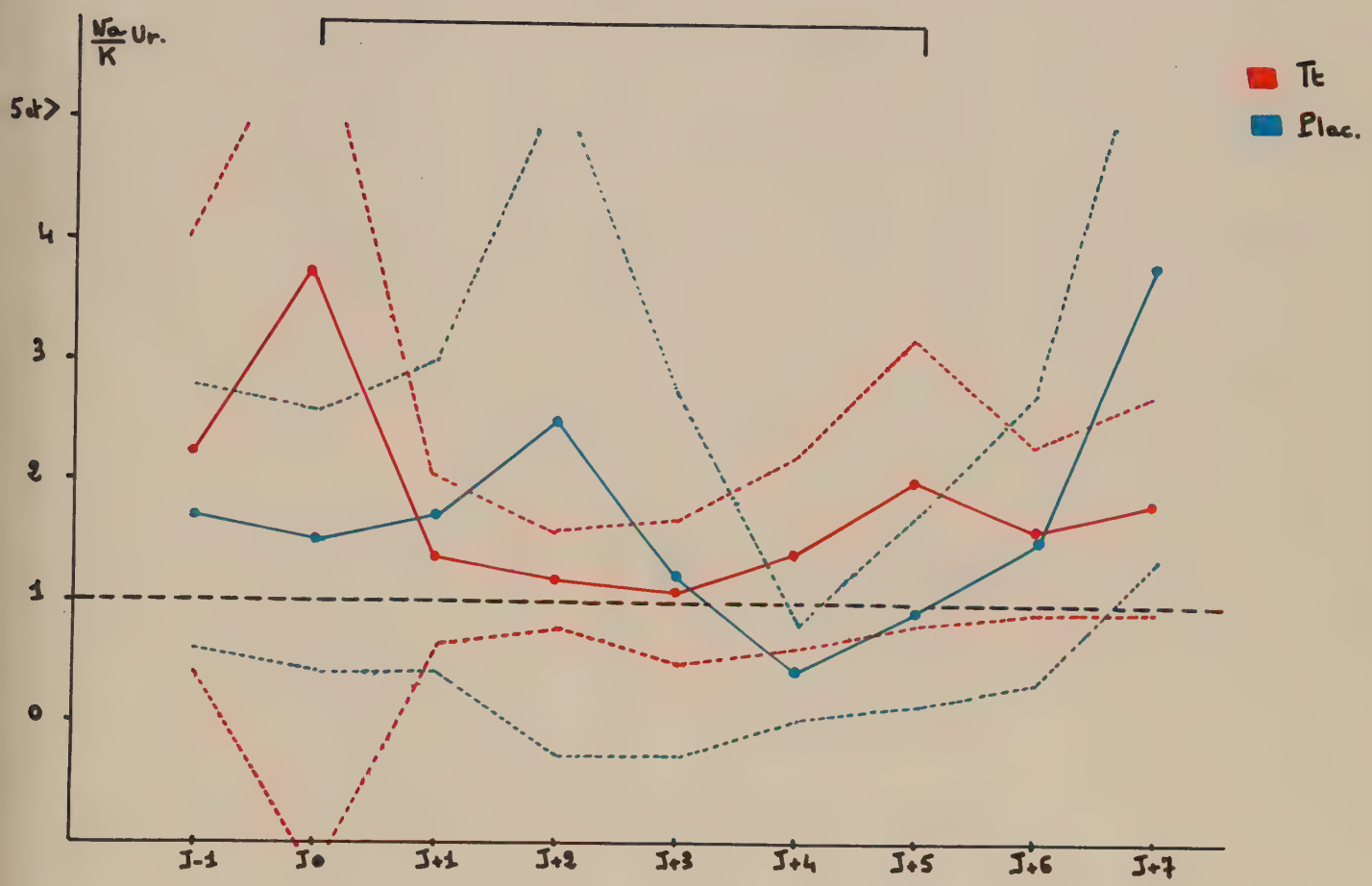


Fig. 27 : EVOLUTION COMPARATIVE DU RAPPORT Na/K Ur.

	P	PIC	Na/K Ur.
J-1	–	–	–
Jo	–	–	–
J+1	–	–	–
J+2	–	–	–
J+3	–	–	–
J+4	–	–	+
J+5	–	–	–
J+6	–	–	–
J+7	–	–	–

Fig. 28 : TEST t

	P	PIC	Na/K Ur.
J-1	–	+	–
Jo	–	–	+
J+1	–	+	–
J+2	–	+	+
J+3	–	+	+
J+4	–	+	+
J+5	–	+	–
J+6	–	+	–
J+7	–	+	+

Fig. 29 : TEST F

a- Décours de la conscience (figures 22, 23, 28, 29)

Nous pouvons constater les éléments suivants :

1- les deux lots de malades ont présenté une évolution calquée sur celle que nous avions appréhendée lors de l'étude non discriminative de l'ensemble de nos 14 observations.

2- les moyennes, ainsi que les fluctuations autour de ces moyennes, apparaissent très voisines, et si d'une part les moyennes générales semblent prouver un état de conscience discrètement mieux structuré dans le lot témoin de J -1 à J +3, pour être ensuite exactement superposable, et si, d'autre part les fluctuations individuelles semblent moins importantes dans le lot traité, sur l'ensemble de l'évolution post-opératoire, à l'exception des deux derniers jours où elles sont identiques, le test t et le test F nous indiquent clairement que les différences observées sont négligeables et non significatives.

Par conséquent, le traitement n'a modifié en rien l'état de conscience des malades traités par rapport à celui des malades témoins.

b- Décours de la pression intracrânienne (figures 24, 25, 28, 29)

L'examen des résultats concernant l'évolution de cette donnée amène également un certain nombre de constatations intéressantes :

1- tout d'abord, les deux lots de malades se différencient d'emblée par une pression intracrânienne moyenne initialement très différente, ce qui recoupe parfaitement l'étude globale que nous en avions faite dans le chapitre précédent, puisque la répartition des malades dans chacun des deux lots, liée au hasard, a voulu que dans l'ensemble les malades traités présentent une pression intracrânienne pré-opératoire normale, et que les malades soumis au placebo soient porteurs d'une hypertension intracrânienne initiale. Cette répartition d'emblée inégale de la pression intracrânienne nous paraît être la conséquence du petit nombre d'individus composant les deux lots, et

il est vraisemblable que la reprise d'une telle expérimentation avec un échantillonnage plus conséquent réduirait de façon notable cette asymétrie caricaturale.

2- l'évolution post-opératoire de la pression intracrânienne est ici encore conforme à celle que nous avions décrite en considérant les résultats globaux.

3- du fait de la répartition inégale des pressions intracrâniennes dans les deux lots, les moyennes apparaissent donc différentes, avec net décalage dans la zone des hypertensions intracrâniennes du lot témoin ; en réalité, le test t nous indique par sa négativité que les différences observées ne sont jamais significatives. Il semble cependant que, l'élévation de la pression intracrânienne ne manquant pas de se produire à partir de J o dans les deux lots de malades, l'hypertension qui se développe chez les sujets traités voit sa durée écourtée par rapport à la durée de l'aggravation de l'hypertension des malades témoins.
Nous constatons, en effet, qu'au 4ème jour post-opératoire, la phase d'hypertension intracrânienne du lot traité s'est déjà amendée, alors qu'elle atteint seulement son point culminant dans l'autre groupe, ce qui revient à dire que le traitement semble devoir écourter la phase d'hypertension intracrânienne post-agressive.

4- il est enfin extrêmement intéressant de considérer les fluctuations de la pression intracrânienne dans les deux lots de malades ; nous constatons alors que la dispersion est beaucoup moins grande dans le lot traité, comme en témoigne le test F qui nous indique que le traitement semble avoir diminué la variance de la pression intracrânienne de façon significative tout au long de l'évolution post-opératoire chez les malades auxquels il a été administré. La positivité apparemment surprenante du test F, en ce qui concerne les pressions pré-opératoires, doit être attribuée aux importantes fluctuations individuelles dans le lot témoin.

c- Décours du rapport Na/K urinaire (figure 26, 27, 28, 29)

La comparaison des résultats obtenus dans les deux lots de malades nous amène à faire ici encore un certain nombre de remarques :

1- comme cela avait été le cas pour l'évolution de la conscience et de la pression intracrânienne, nous constatons que le rapport Na/K urinaire subit une évolution superposable à celle que nous avions pressentie pour l'ensemble des 14 malades.

2- en ce qui concerne les moyennes, nous pouvons faire deux constatations importantes :

* En premier lieu, la valeur moyenne du rapport Na/K urinaire pré-opératoire est supérieure à l'unité dans les deux lots de malades. Or, nous savons que dans l'ensemble, les sujets témoins présentent une hypertension intracrânienne pré-opératoire, ce qui nous amène à penser que dans ce cas précis l'hypertension intracrânienne n'est pas obligatoirement le reflet d'un oedème cérébral par hyperaldostéronisme.

* D'autre part, nous n'observons jamais de négativation du rapport Na/K urinaire dans le lot traité, contrairement à ce qui se passe dans le lot témoin, où nous constatons l'apparition d'une inversion de ce rapport au 4ème jour post-opératoire, témoignant vraisemblablement d'un hyperaldostéronisme.
La différence des moyennes est significative ce jour précis comme nous l'apprend le test t.
Il est d'ailleurs intéressant de noter que ce 4ème jour post-opératoire est, chez les malades traités, celui au cours duquel la pression intracrânienne se normalise, alors que dans le lot témoin elle y atteint son acmé..
Ce double hiatus portant à la fois sur la pression intracrânienne et le rapport Na/K urinaire nous semble

correspondre à la différence des modalités évolutives induites par le traitement testé au cours de l'oedème cérébral post-opératoire, le "décrochage" se manifestant avec le plus de netteté le 4ème jour.

3- la comparaison des variances par le test F nous permet également de découvrir des différences importantes entre les deux lots de malades, singulièrement au cours de la phase critique des 2ème, 3ème et 4ème jours post-opératoires pendant lesquels le rapport Na/K présente des fluctuations beaucoup moins grandes dans le lot traité.

* La positivité du test F le jour de l'intervention (J o) semble être en rapport avec des fluctuations individuelles trop grandes dans un lot de malades chez lesquels le traitement n'a évidemment pas encore agi sur la rétention hydro-sodée.

* La négativité de ce test le premier jour post-opératoire (J +1) nous paraît refléter une inefficacité thérapeutique par insuffisance d'imprégnation médicamenteuse dans un lot de malades d'âge et de surface corporelle différents, mais ayant tous bénéficié de la même posologie.

* La même explication ne peut s'appliquer à la négativité du test F le 5ème jour post-opératoire, et nous comprenons mal pourquoi les fluctuations individuelles semblent, sous traitement, devenir plus grandes à mesure que la valeur du rapport Na/K urinaire croît.

Nous pouvons cependant conclure que le traitement tend à élever sensiblement la valeur du rapport Na/K urinaire, et réduit de façon notable les fluctuations individuelles pendant la période critique du 2ème au 4ème jour post-opératoire, pendant laquelle l'oedème cérébral post-agressif se manifeste avec le plus d'intensité.

3) Discussion de l'analyse statistique

a- Nous avons été très sélectif dans le choix de nos cas, ceci afin d'obtenir des données aussi complètes que possible. Nous avons, en particulier, éliminé toute observation où manquait une seule donnée concernant les critères étudiés, singulièrement la pression intracrânienne (arrachement du cathéter reliant le capteur au manomètre, ablation du volet de crâniotomie dans un but décompressif, impossibilité technique quelconque à l'enregistrement quotidien de la PIC) et le rapport Na/K urinaire (perte des urines, examen non pratiqué par le laboratoire, thérapeutique intercurrente); l'appréciation quotidienne de l'état de conscience ne nous ayant jamais posé de problème.

En bref, une multitude de petits problèmes d'ordre pratique survenant à n'importe quel moment de l'évolution post-opératoire de certains malades, nous ont amené à annuler purement et simplement l'expérimentation en cours, et à renoncer ainsi à une dizaine d'observations supplémentaires.

Ceci explique que nous ne disposions que de 7 malades dans chaque lot, et par là que nous nous heurtions à une si grande variabilité au sein d'un groupe d'échantillons pourtant homogène.

b- Validité du test t

Pour que le test t soit applicable, deux conditions sont nécessaires :

1- Normalité : cette condition est pratiquement remplie dans le cas présent, puisque l'on s'adresse au domaine de la biologie. En effet, "les caractères rencontrés en biologie, du fait qu'ils résultent de l'addition de multiples effets indépendants, obéissent à des lois voisines de la normale". (SCHWARTZ).

2- Egalité des variances : comme nous le constatons sur les tableaux qui précèdent, les variances sont souvent très différentes, surtout en ce qui concerne la PIC, et l'on peut se demander si le test t est tout de même applicable dans ces conditions. En fait, nous

savons d'après SCHWARTZ, que "le test t est robuste, et demeure valable en première approximation". Ceci pourrait être confirmé par une plus grande série de malades.

c- Critique de la différence des variances

SCHWARTZ nous apprend que "lorsque l'on compare deux groupes, tels que traité et témoin, sain et malade, etc... il apparaît que le facteur différentiel agit en général beaucoup plus souvent sur la valeur moyenne du caractère que sur sa variabilité."

Or, l'examen du tableau résumant le test F (figure 29) nous indique que les variances apparaissent semblables en ce qui concerne la conscience, parfois voisines pour le rapport Na/K urinaire, et pratiquement toujours différentes pour la pression intracrânienne (toujours plus grandes dans le lot témoin).

Il est donc surprenant et intéressant de constater ici que le traitement, sans effet manifeste sur la moyenne, semble diminuer la variance du lot traité, en ce qui concerne la pression intracrânienne, et à un degré moindre le rapport Na/K urinaire.

o o
o o

C O N C L U S I O N S

L'oedème cérébral constitue un problème préoccupant pour le Neuro-chirurgien dont l'un des soucis majeurs est de mieux l'appréhender afin de le combattre plus efficacement.

De très nombreux travaux ont été consacrés à l'approche de sa physiopathologie, et, depuis quelques années, certains auteurs insistent sur les troubles du transfert actif des cations à travers la membrane cellulaire gliale, avec inhibition de l'excrétion du sodium et de l'absorption du potassium par hyperaldostéronisme.

Cette notion justifiant l'utilisation d'une thérapeutique à effet antialdostérone, nous avons voulu vérifier l'activité d'une spirolactone injectable, le Canrénoate de Potassium, sur l'oedème cérébral post-opératoire, dans le cadre de la pathologie tumorale hémisphérique sus-tentorielle de l'adulte.

Notre expérimentation s'est effectuée en "double-aveugle", en surveillant pendant 9 jours, l'évolution de la conscience, de la Pression intracrânienne et du rapport Sodium/Potassium urinaires, chez 14 malades formant un groupe homogène, et soumis en proportions égales au traitement ou à un placebo, du jour de l'intervention au 5ème jour post-opératoire.

* L'étude globale des résultats permet de décrire pour l'ensemble des malades une évolution type de chaque donnée testée qui confirme, à notre sens, l'hypothèse physiopathologique initiale.

1- La Conscience présente pratiquement toujours une évolution marquée par une aggravation post-opératoire précoce, en règle peu intense, ne se majorant pas, et rapidement régressive.

2- La Pression intracrânienne subit une évolution post-opératoire immédiate, variable selon sa valeur initiale, pour des raisons apparemment mécaniques.

L'évolution ultérieure se fait toujours vers une véritable hypertension intracrânienne, ne dépassant pas le plus souvent les 2/3 de la pression normale, se maintenant 2 à 3 jours, et régressant dans un délai variable, en règle de courte durée.

3- Le rapport Na/K Urinaire, le plus souvent supérieur à l'unité initialement, baisse après l'intervention, au maximum du 2ème au 4ème jour, se négativant dans 70 % des cas, ce qui témoigne d'un hyperaldostéronisme, et tend ensuite à se normaliser en 2 à 4 jours.

* L'analyse statistique des résultats, consistant en l'étude comparative des moyennes et de leur différence (Test t), ainsi que des variances et de leur rapport (Test F), permet de juger objectivement l'efficacité de la spirolactone testée.

1- le traitement ne paraît pas avoir d'effet significatif sur l'état de conscience.

2- Il ne semble pas modifier fondamentalement le niveau des pressions intracrâniennes, mais paraît stabiliser les fluctuations individuelles, c'est-à-dire qu'il semble diminuer la tendance à l'évolution vers l'hypertension intracrânienne. Une expérimentation portant sur un plus grand nombre de malades permettrait peut-être de vérifier cette hypothèse, voire même de démontrer que le traitement écourte la phase d'hypertension intracrânienne post-agressive quand elle se produit.

3- Le traitement lutte efficacement contre l'hyperaldostéronisme durant la période critique allant du 2ème au 4ème jour post-opératoire.

o
o o
o

VU et PERMIS D'IMPRIMER

GRENOBLE, le 9 novembre 1973

Le Doyen,

M. GEINDRE

LE PRESIDENT DE THESE,

Professeur J. de ROUGEMONT

B I B L I O G R A P H I E

1- BAETHMANN A., BRENDEL W. et coll.
Pathophysiologie des traumatischen Hirnoedems. Befunde und hypothesen.
Dtsch. Med. Wschr., 1970, 95, 1020-1024.

2- BAETHMANN A., REULEN HJ.
Model theory for the understanding of the pathophysiology of cerebral edema.
To be published.

3- BAETHMANN A., KOCZOREK HR., REULEN HJ., WESEMAN W., KOFFMANN HF., ANSTWURN A., BRENDEL W.
Die beeinflussung des Traumatischen Hirnödems durch aldosteronantagonisten und dexametazone im Tierexperiment.
Symposium de Karlsruhe, novembre 1967, Stuttgart, Schattauer Verlag, 1968, 1 vol., 163-175.

4- BAJUSZ E., JASMIN G.
Effect of aldactone, an antimineralocorticoid steroid spironolactone, on inflammation.
Rev. Canad. Biol., 1961, 20, 4, 829-832.

5- BAKAY L., LEE JC.
Cerebral edema.
1 vol. Ch. C Thomas edit. Sprinfield. 1965.

6- BAKAY L., LEE JC.
The effects of acute hypoxia and hypercapnia on the ultrastructure of the central nervous system.
Brain, 1968, 91, 617.

7- BARRY A., SIEGEL, REBECCA K., STUDER, JAMES-POTCHEN E.
Brain ^{22}Na uptake in experimental cerebral microembolism.
J. Neuro. surg., 1973, 38, 6, 739-742

8- BAYLE V., TADEI A., VERNIN H., GRIMAULT Y., MONTLAHUC M.
Etude clinique et biologique d'une spironolactone injectable le 8109 CB dans les oedèmes des cardiaques et des cirrhotiques.
Arch. Med. Ouest, 1970, 2, 235-256.

9- BENABID AL.
Contribution à l'Etude de l'hypertension intracrânienne ; modèle mathématique, étude théorique, vérification expérimentale.
Thèse médecine, Grenoble, 1970.

10- BENSON VM., LAURIN RL., FOULKES EL.
Traumatic cerebral edema.
Arch. Neurol., 1970, 23, 179-186.

11- BERNARD-WEIL, DAVID.
Etiologie et physiopathologie des désordres hydro-électrolytiques d'origine centrale, particulièrement en Neuro-chirurgie.
Journée de réa. médico-chirg. Nancy, 24-25 avril 1964.

12- BOUCHARD Ch., TOURNOUX P.
Essais d'un diurétique en Neuro-chirurgie.
Gaz. Med., Fr, 1967, 74, 2116-2119.

13- BRENDEL W., BAETHMANN A., REULEN HJ.
Effect of urea in cases of cerebral edema.
To be published.

14- BRUANDET-COLLARD A.
Contribution à l'étude du traitement de l'hypertension artérielle : intérêt de l'association d'un anti-aldostérone, d'un salidiurétique et d'un réserpinique. (Expérimentation clinique portant sur 72 observations).
Thèse médecine, Lille, 1969.

15- BRYAR GE., GOLDSTEIN P., SVIEM HJ., SAYRE GP., JONES JD.
Experimental cerebral edema : vital staining with Evans Blue during the developmental and regressive phases.
J. Neurosurg., 1969, 30, 4, 391.

16- CHODKIEWICZ JP., VISOT A., RIVIEREZ M.
Essai thérapeutique de Soludactone en milieu chirurgical.
Gaz. Med., Fr, 1973, 80, 14, 2436-2442.

17- CLAUDE G., WASTERLAIN VG., POSNER JB., MD
Cerebral edema in water intoxication clinical and chimical observations.
Arch. Neurol., 1968, 19, 1.

18- COLE VW., coll.
Hypernatrémia in association with cerebral trauma.
Med. Rec. Ann., 1963, 56, 260-261.

19- CONNEY AH.
Pharmacological implications of microsomal enzyme induction.
Pharmacol. Rev., 1967, 19, 317-366.

20- COPPAGE WS., LIDDLE GW.
Mode of action and clinical usefulness of aldosterone antagonists.
Ann. N.Y. Acad. Sc., 1960, 88, 815-821.

21- DAVIDSON, COPPAGE, ISLAND, LIDDLE GW.
Effects of steroid 17 spirolactones on aldosterone secretion, excretion and metabolisme in man.
J. Lab. Clin. Med., 1961, 58, 505-514.

22- DECHAUME J., JOUVET M.
Etude séméiologique des troubles de conscience prolongée. Ses bases physiopathologiques.
Lyon Médic., 1960, 21, 1401-1420.

23- DUCOMMUN P., BAQUICHE M. (Hôp. Cantonal, Genève)
Etude expérimentale des actions antagonistes d'une spirolactone (Aldactone) et de la désoxycorticostérone.
Schweiz. Med. Wschr., 1960, 90, 22.

24- ECKART J., HARING R., KARAJANNIS I.
Die wirkung von Aldosteronantagonisten auf den Natrium-und Kaliumhaushalt in der postoperativen Phase.
Symposium de Karlsrhule, Stuggart, 1968, vol. 1, 247-257.

25- EISENBERG.
Effects of Dexamenthasone on altered brain vascular permeabilism.
Arch. Neurol., 1970, 23, 18.

26- ENGEL E.
La réaction du cortex surrénal aux agressions aiguës en clinique.
Rev. Fr. et Clin. Biol., 1958, 3, 641-649.

27- FACON E., SCHWARTZ B.
Traitement hormonal de l'oedème cérébral des accidents vasculaires cérébraux.
Pres. Méd., 1964, 72, 41, 2377-2379.

28- FALOON WW., EVANS GL.
Precipitating factors in genesis of hepatic coma.
N.Y. State J. Med., 1970, 70, 2891-2896.

29- FANESTIL DD.
Mode of spirolactone action. Competitive inhibition of aldosterone binding to kidney mineralocorticoid receptors.
Biochem Pharmacol., 1968, 17, 2240-2242.

30- FOSSATI P. et coll.
Les hyponatrémies en Neuro-chirurgie et leur rééquilibration.
Lille Méd., 1964, IX, 9, 796-808.

31- FOSSATI P. et coll.
Manifestation endocrino-métabolique de l'agression cérébrale.
Acta Anaesth. Belg., 1968, 3, 284-307.

32- FOX JL., FALIK JL., SHALOUB RJ.
Neurosurgical hyponatremia : the role of inappropriate antidiuresis.
J. Neurosurg., 1971, 34, 4, 506-514.

33- FRIEDE RL.
Rôle des pédoncules gliaux dans l'équilibre électrolytique cérébral.
Trian., 1970, 3, 117-125.

34- GANTT CL.
Mineralcorticoid steroidal antagonists.
Excerpta Med./Intl congr. series, 1966, 132, 591-598.

35- GANTT CL.
(Les antagonistes de l'aldostérone).
N.Y. State J. Med., 1961, 61, 756-770

36- GANTT CL.
Observations on the mecanism of action of steroidal spirolactones.
Metabolism, 1962, 11, 1061-1063.

37- GERSCHENFELD HM., WALD F., ZADUNAISKY JA., DEROBERTIS EDP.
Function of astroglia in the water on metabolism of the central nervous system.
Neurol., 1959, 9, 412.

38- GERLACH J., BECKER H.
Disturbance of the blood brain barrier in cases of closed head injuries.
Nat., res., journ., 1953, 86, 578.

39- GFELLER J.
Die renale Clearance von Freiem Aldosteron vor und nach Applikation eines aldosteronantagonisten.
Z Ges Exptl Med., 1964, 138, 353-365.

40- GINSBOURG M., FONCIN JF., NICOLAIDIS S., LE BEAU J.
Etude de la diffusion de la fluorescence sodique dans le cerveau du chat soumis à un oedème cérébral aigu par lésion du V_3.
CR. Sc. Soc. Biol., 1969, 163, 7, 1520-1524.

41- GUILLAUME J., JANNY P.
Manométrie intracrânienne continue ; intérêt de la méthode et premiers résultats.
Revue Neurol., 1951, 84, 131-142.

42- GUIOT G., LANGIE S.
Le traitement médical de l'oedème cérébral.
Rev. Prat., 1969, XIX, 24, 3389-3393.

43- HAGER H.
The delicate cytology and cytopathology of the nervous system.
Publ. Strinkopff, 1961,

44- HANDLER JS., PRESTON AS., ORLOFF J.
Effect of adrenal steroid hormones on the response of the toads urinary bladder to vasopressin.
J. Clin. Invest., 1969, 48, 823-833.

45- HAROLD A., WILKINSON, JAMES G., WERSIC, AUSTIN G.
Diuretic synergy in the treatment of acute experimental cerebral edema.
J. Neurosurg., 1971, 34, 2, 203.

46- HOFFMANN HF., REULEN HJ.
Investigations on water and electrolytes disturbances in cases of experimental traumatic cerebral edema.
Arch. Surg., 1963, 302, 151.

47- HOFFMEISTER HE., BRUNNER L. et coll.
Zur Behandlung des postoperativen sekundaeren. Aldosteronismus und der postoperativen Magen-Darm-Parese mit Aldosteronantagonisten.
Med. Klin., 1970, 65, 1414-1417.

48- HOUDAS Y., FAVAREL-GARRIGUES JC.
Etude de l'action de la spironolactone SC 9420, par la méthode de diurèse interrompue.
C.R. Soc. Biol., 1962, 156, 1161-1165.

49- HOUDAS Y. et coll.
On aldosterone inhibitors : comparison of the actions of progesterone and spironolactone.
J. Physiol., 1963, 55, 264-265.

50- KAGAWA CM., BOUSKA DJ. et coll.
Pharmacological properties of a mineralocorticoid antagonist (SC 14266).
Arch. Int. Pharmacodyn., 1964, 149, 8, 24.

51- KAGAWA CM, BROWN EA.
Ability of isopregnenolone-21-carboxylates to block renal effects of deoxycorticosterone and aldosterone in rats.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1960, 105, 648-

52- KAGAWA CM., DRILL VA.
Influence of spironolactone in modifying the renal electrolyte effects, of hydrochlorothiazide in laboratory animals.
Arch. Int. Pharmacodyn., 1962, 136, 283.

53- KAGAWA CM.
(Blocage des effets électrolytiques rénaux des minéralocorticoïdes par une spirolactone active per os).
Endocrinology, 1960, 67, 125.

54- KAGAWA CM. et coll.
Pharmacology of a new steroid that blocks salt activity of aldosterone and deoxycorticosterone.
J. Pharmacol. Exp. Ther., 1959, 126, 123-130.

55- KAGAWA CM., CELLA JA. (G.D. Searle, Chicago, III.)
Action of new steroidsin blocking effects of aldosterone and deoxycorticosterone on salts.
Science, 1957, 126, 3281.

56- KAGAWA CM et coll.
Further notes on the interaction of spironolactone and deoxycorticosterone acetate in dogs.
Acta Endocr., 1964, 45, 79-83.

57- KAGAWA CM. et coll.
Relationship of plasma aldadiene levels and antimeneralocorticoid effects of spironolactone in the laboratory.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1964, 115, 837-840.

58- KAGAWA CM.
Mineralocorticoid blocking properties of a progesterone like derivative SC 11835.
Endocrinology, 1964, 74, 724.

59- KAPP J., PAULSON G.
The nature of the CSF brain barrier and its response to circulation arrest. The effect of circulatory arrest on the movement of the CSF Na into brain.
Neurol., 1967, 17, 720-723.

60- KARLSBECK J., CUMINGS M.
Experimental edema in the rat and cat brain.
J. Neuropath. exp. Neurol., 1963, 2, 237.

61- KING LR. et coll.
The balances of water, sodium, potassium and nitrogene in cranial surgery and trauma estimated by computer analysis.
Surg. Gyn. Obst., 1965, 120, 761-769.

62- KOCH A., RANK JB., NEWMAN BL.
Ionic content of neuroglia.
Exp. neurol., 1962, 6, 186.

63- KOVACS K., BLASCHECK JA., GARDELLI C.
Spironolactone induced proliferation of smoth surfaced endoplasmic reticulum in the liver of rats.
Z. ges. exp. Med., 1970, 152, 104-110.

64- KOCZOREK KR.
(La spirolactone, antagoniste de l'aldostérone. Bases de ses indications et de son utilisation).
Internist., 1961, 2, 640-654.

65- LABADIE P.
Eau, électrolytes et système nerveux central.
Rev. Prat., 1961, XI, 17, 1783-1789.

66- LANGFITT JW.
Possible mecanism of action of hypertonic urea in reducing intracranial pressure.
Neurol., 1961, 11, 196.

67- LANGFITT JW., KASSEL NF.
Acute brain swelling in neurosurgical patients.
J. Neurosurg., 1966, 24, 975-983.

68- LARCAN A., CALAMAI M., JACOB F.
Utilisation de l'aldactone injectable (8.109 CB) en réanimation. (Désordres post-opératoires, encéphalopathies hépatiques. Intoxications par Thymoleptiques).
Annales Médic. Nancy, 1971, X, 223-233.

69- LAZORTHES G., CAMPAN L.
Dirigeant la Réunion annuelle de la Société de Neuro-chirurgie de langue Française : L'oedème cérébral.
Masson édit., Paris, 1963.

70- LAZORTHES G., CAMPAN L., VALDIGNIER, CASTRO G.
Etude clinique et biologique des désordres électrolytiques d'origine centrale. Problèmes de réanimation. troisième série
Nancy Ed. SPEI, Paris, 1965.

71- LEHRER GM., HOWARDS S., WEISSBARTH Ph.
Brain uptake of cortisol and cortisone from the CSF and systemic sites.
Neurol., 1973, 23, 63.

72- LENSHOEK CH. et coll.
De l'action de l'urée et du mannitol sur l'augmentation de la pression intraventriculaire consécutive à l'oedème expérimental du cerveau.
Neuro-chirurgie, 1967, 13, 5, 633-634.

73- LEVRAT R. et coll.
Considérations sur le traitement des syndromes oedémato-ascitiques d'origine hépatique. A propos de l'utilisation d'un anti-aldostérone.
J. Méd. Lyon, 1968, 42, 1887-1899.

74- LIDDLE GW.
Aldosterone antagonists.
Arch. Int. Med., 1958, 102, 998-1004.

75- LIDDLE GW. (Vanderbilt Univers. School. Med.,Nashville, Tenn.)
Sodium diuresis induced by steroidal antagonists of aldosterone.
Science, 1957, 126, 1016.

76- LIDDLE GW.
Specific and non-specific inhibition of mineralocorticoid activity.
Metabolism, 1961, 10, 1021-1030.

77- LIDDLE GW.
Aldosterone antagonists and triamterene.
Ann. N.Y. Acad. Sc., 1966, 139, 466-470.

78- LINQUETTE M., LAINE E., FOSSATI P., LEFEBVRE J.
Syndrome d'hyponatrémie et d'hypernatrémie par dysrégulation neuro-hypophyso-surrénale en Neuro-chirurgie.
Rev. Prat., 1965, XV, 15, 2041-2051.

79- LOCKETT M., ROBERTS CN.
Actions of two aldosterone antagonists on cat perfused kidney.
Brit. J. Pharmacol., 1963, 20, 443-448.

80- LUNDBERG N.
Continuous recording and control of ventricular fluid pressure in neurosurgical pratice.
Acta psychiat. Neurol. Scandinav., 1960, 36, suppl. 149, 1-193.

81- LUSE SA., HARRIS B.
Brain ultrastructure in hydration and dehydration.
Arch. Neurol., 1961, 4, 139.

82- MANSUY L., FISCHER G., BRET Ph., RAVON R.
Oedème cérébral et hyperaldostéronisme.
Presse Méd., 1970, 78, 54, 2431-2432.

83- MAXWELL RE, LONG DM., FRENCH LA.
The effects of glucosteroids on experimental cold induced brain edema. Gross morphological alteration and vascular permeability changes.
J. Neurosurg., 1971, 34, 4, 477.

84- Mc LAURIN RL. et coll.
Metabolic response to craniocerebral trauma.
Surg. Gyn. Obst., 1960, 110, 282-288.

85- Mc QUEEN JD., JEANES D.
Dehydration and rehydration of the brain with hypertonic urea and mannitol.
J. Neurosurg., 1964, 21, 118.

86- MEYER P., LAGRUE G., CHEVILLARD C., SAMARQ P., HALPERN B., MILLIEZ P.
Corrélations entre le sodium des parois artérielles, les lésions artérielles et la pression artérielle chez le lapin hypertendu.
Rev. Fr. et Clin. Biol., 1965, 10, 640-646.

87- MILLS, THOMAS, WILLIAMSON.
The blocking by spirolactones of the actions of aldosterone and cortisolone upon the human kidney.
J. Endocr., 1962, 23, 357-363.

88- MORNEX R., BOMEL J.
Les hyperaldostéronismes secondaires.
Cahiers Médic. Lyon, 1971, 47, 3207.

89- MOTIN J., ROCHET J.
Les variations du rapport sodium-potassium Urinaire dans les suites de la chirurgie abdominale.
Lyon Méd., 1971, 225, 309-312.

90- NICOLAIDIS S., LEBEAU J.
Oedème aigu du cerveau par injection de formol intraventriculaire.
C.R.S. Soc. Biol., 1969, 163, 7, 1517-1520.

91- NORRIS JW., PARSIUS AM.
Cerebral water and electrolytes.
Arch. Neurol., 1970, 23, 248-258.

92- OLDENDORG
Brain extracellular space and the sink action of cerebrospinal fluid.
Arch. Neurol., 1967, 17, 196-205.

93- ORESTENKO IN.
(Electrical conductivity, reaction of the medium (pH) and water content in brain tissues in cranio-cerebral injuries).
Pat. Fisiol. Eksp. Ter., 1964, 8, 15-19.

94- OSTERHOLM JW., BELL J., MEYER R., PYENSON J.
Experimental effects of free serotonin on the brain and its relation to brain injury.
J. Neurosurg., 1969, 31, 4, 408-422.

95- PANIAGUA JL.
Mannitol, its usefulness in diseases with cerebral edema.
Med. Clin., 1965, 44, 42-43.

96- PETIT-DUTAILLIS D., BERNARD-WEIL E.
Métabolisme de l'eau dans les traumatismes crâniens.
Masson édit., Paris, 1958.

97- PHILIPPON J., POIRIER J.
Données actuelles sur l'oedème cérébral. I. Conceptions physiopathologiques.
Presse Méd., 1968, 76, 45, 2153-2155.

98- PHILIPPON J., GUYOT JF.
Données actuelles sur l'oedème cérébral. II. Aspects thérapeutiques.
Presse Méd., 1968, 76, 50, 2393-2394.

99- PORTER GA.
In vitro inhibition of aldosterone-stimulated sodium transport by steroidal spirolactones.
Molec. Pharmacol., 1967, 4, 224-237.

100- PORTER GA.
In vitro inhibition of aldosterone-stimulated Na-transport by SC-14266.
Clin. Res., 1967, 15, 367.

101- PORUSH JH., ROSEN SM., MYERS SJ.
The effects of aldosterone inhibitor on the renal concentrating mechanism.
Clin. Res., 1965, 13, 312.

102- POTCHEN EJ., ADATEPE MH., STUDER R., PENKOSKE M., PENKOSKE P., PEREZ C.
Radioisotopic assessment of cerebral edema.
Arch. Neurol., 1971, 24, 287.

103- PRILL A.
Régulation osmotique et troubles de l'équilibre hydrique du liquide céphalo-rachidien et du système nerveux central.
Trian., 1972, XII, 2, 93-106.

104- PUPITER F., MARTINIS de C.
(Mechanism of action and metabolic and clinical effects of spironolactone).
Minerva Med., 1963, 54, 828-832.

105- RADO JP., MAROSI J., TAKO J.
High doses of spironolactone (Aldactone, SC-14266, Verospirone) alone and in combination with triamterene and/or diuretics in the treatment of refractory edema associated with secondary hyperaldosteronism.
Endokrinologie, 1970, 57, 46-62.

106- RADO JP., SZABO T. et coll.
Transitory primary aldosteronism like condition.
Endokrinologie, 1968, 53, 122-127.

107- RAVON R., IMBERT D., GUIBERT B., FISCHER G., MANSUY L.
Premiers résultats de l'utilisation de la soludactone dans le traitement de certaines formes d'oedème cérébral.
J. Méd. Lyon, 1970, 41, 885-892.

108- REULEN HJ.
Electrolytes, fluids and energy metabolism in human cerebral edema.
Arch. Neurol., 1969, 21, 517.

109- REULEN HJ. , HOFMANN HF., BAETHMANN A.
The effects of a nicotinic acid theophilline compound on exp. traumat. Cerebral edema of the rat.
J. Exp. Med., 1964, 138, 146.

110- REULEN HJ., AIGNER P., BRENDEL W., MESSNER K.
Intra and extracellular electrolyte changes during hypothermia to 0° C and warning to normal temp.
Arch. physiol., 1964, 281.

111- REULEN HJ., BAETHMANN A.
Advantages and desadvantages of osmotic therapy for cerebral edema.
Neurosurg. Journ., Being printed.

112- RICHARDS P., SMITH K. et coll.
Action of delta-aldosterone on the electrolyte composition of human cells grown in vitro.
Lancet, 1966, 11, 1099-1102.

113- ROMANI JD., KELLER A.
Etude des effets rénaux de la spirolactone SC-9420 chez l'homme.
Sem. Thérap., 1962, 38, 332-337.

114- ROMANI JD., KELLER A.
Etude des effets métaboliques de la spirolactone SC-9420 chez l'homme.
Ann. Endocr., 1961, 22, 357.

115- ROMANI JD.
L'excrétion urinaire du sodium et du chlore dans les rapports éventuels avec l'action de l'aldostérone. Action de la spirolactone SC-9420.
Gaz. Hop., 1961, 133, 649-655.

116- ROSS EJ., WINTERNIT VW.
(L'action d'un antagoniste de l'aldostérone sur la réponse rénale à la restriction sodique).
Clin. Sc., 1961, 20, 143-148.

117- ROUGEMONT de J., BARGE M., BENABID AL.
Notions actuelles sur l'hypertension intracrânienne.
Revue des C.H.U., 1970, 15, 53-55.

118- ROUGEMONT de J., BARGE M., BENABID AL.
Valeur de la dure-mère en tant que membrane susceptible de transmettre les pressions.
Neuro-chirg., 1971, 17, 579-590.

119- RUBINSTEIN LJ., KLATZO J., MIQUEL J.
Oxydative enzyme activity of glial cells in experimental cortical injury in the cat.
IV. Int. Neuropathol. Congr., 1961, vol. 1, 109.

120- SCHADLICH M.
On the treatment of brain edema and brain swelling.
Deutsch. Gesnudh., 1964, 19, 438-443.

121- SCHOOLAR JC., BARLOW ChF., ROTH J.
The penetration of C^{14} urea into CSF and various areas of the cat brain.
Neuropathol. Exper. Neurol., 1960, 19, 216.

122- SCHRUBE JC., DUBUISSON M., HILLEMAND B. , LEROY JC.
L'hypernatrémie neurogène.
Sem. hôp. Paris, 1970, 46, 2084.

123- SCHULTIS K., GESER CA., WAGNER E.
The postoperative carbohydrate, nitrogen, salt and electrolyte metabolism, aldosterone blocking agent effect.
Minnesota Med., 1970, 53, 1061-1068.

124- SCHWARTZ D.
Méthodes statistiques à l'usage des médecins et des biologistes.
Flammarion Edit., Paris, 1963, 154-161, 165, 168, 271-272.

125- SCHWARTZ J., BLOCH R.
Propriétés diurétiques d'une spirolactone.
Strasbourg Méd., 1961, 12, 103.

126- SEYLE H., MECS I.
Inhibition of anesthetic and sedative actions by spironolactone.
Anesthesiology, 1969, 31, 3, 261-264.

127- SEYLE H., MECS I.
Blockade of catatoxic steroids actions by Metyrapone.
Acta Physiol. Acad. Scient. Hungar., 1970, 37, 1-2, 141-144.

128- SEYLE H., MANDEVILLER, YEGHIAYAN E.
On the catatoxic effect of antimineralocorticoids.
Neuro. . Schmiedebergs Arch. Pharmak, 1970, 266, 34-42.

129- SEYLE H.
Pharmaco-chemical interrelations among catatoxic steroids.
Rev. Can. Biol., 1970, 29, 49-102.

130- SEYLE H. et coll.
Digitoxine poisoning : prevention by spironolactone.
Science, 1969, 164, 3881, 842-843.

131- SEYLE H.
Spironolactone actions, independant of mineralocorticoid blockade.
Steroids, 1969, 13, 6, 803-808.

132- SEYLE H.
The catatoxic steroids and their influence upon adaptive reaction.
Abstr. Papers Am. Chem. Soc. joint. Conf. MEDI, 1970, 6,

133- SEYLE H.
The evolution of the stress concept. Stress and cardiovascular disease.
Am. J. Cardiol., 1970, 26, 289-299.

134- SEYLE H.
Hormone und Niderstands fachigkeit.
Muench. Med. Wschr., 1970, 112, 1401-1407.

135- SEYLE H.
Catatoxic steroids.
Can. Med. Assoc. J., 1969, 101, 1, 51-52.

136- SHENKIN HA., GUTTERMAN P.
The analysis of body water compartiments in postoperative craniotomy patients, the effects of Dexamethasone.
J. Neurosurg., 1969, 31, 4, 400.

137- SCHENKIN HA., GOLUBOFF B., HAFT H.
The use of mannitol for the reduction of intracranial pressure, in intracranial surgery.
J. Neurosurg., 1962, 19, 897-901.

138- SIEGENTHALER W. et coll.
(Résultats expérimentaux et cliniques obtenus avec les spirolactones antagonistes de l'aldostérone.)
Schweiz. Med. Wschr., 1961, 91, 314-320.

139- SIEGENTHALER W., GFELLER J., MANN M.
Isotoperuntersuchungen zur Wirkungsmechanismus der Aldosteronantagonisten.
Helv. Med. Acta, 1964, 31, 610-619.

140- SIGNORET JL.
L'oedème cérébral.
Encyclopédie, 1965.

141- SLATER J., MOXHAM A et coll.
Clinical and metabolic effects of aldosterone antagonism.
Lancet, 1959, 2, 931.

142- SOLYMOSS B. et coll.
Increased hepatic microsomal activity indured by spironolactone and other steroids.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1969, 132, 940-942.

143- SOULAIRAC A., GIABICANI-TEYSSEYRE J., SOULAIRAC ML.
Modifications cortico-surrénales à la suite des lésions cérébrales.
An. Endocrin., 1956, 12, 2, 214-219.

144- SPGEGEL BA.
Brain Na^{22} uptake in experimental cerebral microembolism.
J. Neurosurg., 1973, 38, 731.

145- STRIPP B., HAMRICK ME., al
The effect of spironolactone on drug metabolism by hepatic microsomes.
J. Pharmacol. Exp. therap., 1971, 176, 766-771.

146- SUDRE Y., BEAUGENDRE F.
Résultats cliniques de l'utilisation d'une spirolactone injectable le 8109-CB.
Bordeaux Méd., 1968, 1, 807-814.

147- TAYLOR F., FALOON W.
The role of potassium in the natriuretic response to a steroidal lactone (SC-9420).
J. Clin. Endocr. Med., 1959, 19, 1683.

148- TERRASSE J., MOINADE S.
Etude des effets diurétiques du 8109 CB dans divers états pathologiques. (Soludactone - Byla-Searle).
Gaz. Méd. Fr., 1970, 77, 130-139.

149- TRAEGER J., POZET N., COLLARD M.
Etude d'un antialdostérone administré par voie intraveineuse.
Lyon Méd., 1967, 217, 1705-1717.

150- VALLADARES H. et coll.
Los electrolitos en el tec estudio clinico y de laboratorio.
Neurocirurgia, 1966, 24, 153-164.

151- VALLADARES H. et coll.
Equilibrio hidrosalino en el traumatismo encefalocraneano.
Neurocirurgia, 1966, 24, 148-152.

152- Van CAUWENBERGE H., LEFEVRE P.
Bases physiologiques de l'utilisation des antagonistes de l'aldostérone. Leurs applications en clinique.
Acta Cardiol. (Bruxelles), 1962, 17, 627-656.

153- Van WOUDENBERG KGF., WOLDRING MG., EBELS EJ., BELKS JWF., SWEETS EHJ.
The penetration of ^{14}C urea and ^{3}H-water into the rat brain with cold-induced cerebral edema - histological and autoradiographic study of the edema.
Acta Neurochir., 1969, vol. 21, 97-122.

154- VEYRAT R., ENGEL E., DUCOMMUN P., MULLER AF.
Etude de l'action natriurétique d'un antagoniste de l'aldostérone: la spirolactone.
Schweiz. Med. Wschr., 1960, 90, 494-497
in Concours Méd., 1960, 82, 4411.

155- VOGEL JHF.
Aldosterone in cerebral salt wasting.
Circulation, 1963, XXVII, 1, 44-50.

156- WAGNER H. et coll.
(Aldadiene and other metabolites in the blood and urine after rectal application of spironolactone and injection of aldadiene-potassium).
Arzneimittel-Forschung, 1967, 17, 415-419.

157- WEINSTEIN JD., LANGFITT TW., KASSELL NF.
Vasopressor response to increased intracranial pressure.
Neurol., 1964, 14, 12, 1118-1131.

158- WENKER H.
(On the dangers of intravenous urea therapy in craniocerebral injuries).
Chirurg., 1964, 35, 481-482.

159- WENZEL KP.
On osmotherapy of post-traumatic brain edema in closed cranio-cerebral trauma.
Mschr. Unfallheilk., 1964, 67, 428-432.

160- WERTHEIMER P., DESCOTES J.
Traumatologie crânienne.
Masson Ed., Paris, 1961, Vol. 1.

161- WESEMANN W., PIA HW.
Aldadiene-Kalium in der Neurochirurgie.
Symposium de Karlsruhe, novembre 1967, Stuttgard, 1968, vol. 1, 259-286.

162- WIGGINS RA., HUTCHIN ME. et coll.
Effect of spirolactone SC-8109 on renal function in normal human subjects.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1959, 100, 625-627.

° ° °
° °

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION 1

CHAPITRE I : GENERALITES SUR L'OEDEME CEREBRAL 2

CHAPITRE II : EXPERIMENTATION - METHODE

A- PRINCIPE DE L'EXPERIMENTATION 11

B- PRESENTATION DU PRODUIT A TESTER 12

C- CHOIX DES MALADES 16

D- ADMINISTRATION DES DROGUES ET TRAITEMENTS ASSOCIES 18

E- ACQUISITION DES DONNEES 20

CHAPITRE III : RESULTATS

A- ETUDE GLOBALE DES RESULTATS 27

B- ANALYSE STATISTIQUE DES RESULTATS 72

CONCLUSIONS 89

BIBLIOGRAPHIE 91

- SERMENT D'HIPPOCRATE -

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate.

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque.

° ° °